

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA MATEMÁTICA E DA NATUREZA
INSTITUTO DE QUÍMICA

GUSTAVO ALVES BASTOS

REAÇÃO DE DEGRADAÇÃO DE HOFMANN: SÍNTESE DE AMINAS UTILIZANDO
ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO

RIO DE JANEIRO
2017

GUSTAVO ALVES BASTOS

**REAÇÃO DE DEGRADAÇÃO DE HOFMANN: SÍNTESE DE AMINAS
UTILIZANDO ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO**

Projeto final de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Químico.

Orientador: Prof. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

Rio de Janeiro
2017

Reação de Degradação de Hofmann: Síntese de Aminas Utilizando Ácido Tricloroisocianúrico

Gustavo Alves Bastos

Projeto final de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Químico.

Aprovado por:

Prof. Dr. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos (IQ-UFRJ)
(Orientador)

Prof. Dr. Joel Jones Junior (IQ-UFRJ)

Prof. Dr. Tiago Lima da Silva (IQ-UFRJ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por tudo que já tem feito em minha vida e a possibilidade de escrever este projeto final de curso.

Agradeço ao meu pai Eli Gonçalves Bastos e minha mãe Verenir Pereira Alves Bastos pelos suportes fundamentais, estando sempre presentes em toda minha vida.

Agradeço ao Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro pelo acolhimento, oportunidade de estudo e conclusão do curso.

Agradeço ao Departamento de Química Orgânica pelo suporte aos experimentos e análises realizadas.

Agradeço ao meu Orientador Professor Doutor Marcio Contrucci Saraiva de Mattos por muitíssimos ensinamentos na área de química orgânica e ciência. Agradeço também pela oportunidade de realizar este trabalho e pela dedicação em ajudar, tirando todas as dúvidas sempre que precisei.

Agradeço ao Professor Doutor Waldmir Nascimento de Araujo Neto pelas orientações e oportunidades de trabalho na área de Ensino de Química.

Agradeço aos meus amigos e amigas Arianne, Cecília, Fernanda, Gabriela, Marcelo e Pedro pelo enorme apoio, carinho e amizade que me proporcionaram durante toda graduação.

Agradeço a todos as pessoas que diretamente ou indiretamente ajudaram na conclusão deste trabalho.

RESUMO

PROJETO DE CURSO

TÍTULO: REAÇÃO DE DEGRADAÇÃO DE HOFMANN: SÍNTESE DE AMINAS UTILIZANDO ÁCIDO TRICLOROISOCIANÚRICO

ALUNO: Gustavo Alves Bastos

ORIENTADOR: Marcio Contrucci Saraiva de Mattos, DQO - Instituto de Química - UFRJ

Este trabalho discute a respeito da síntese de aminas a partir de amidas utilizando os conceitos propostos por August Wilhelm von Hofmann. No entanto, em contrapartida aos reagentes utilizados por Hofmann, o presente estudo propõe a utilização do Ácido Tricloroisocianúrico (TCCA) como doador de cloro eletrofílico em substituição ao bromo (Br_2). Com o objetivo de conhecer as proporções dos reagentes necessários para reação de degradação, a benzamida foi a amida escolhida para servir como substrato para estudo das condições reacionais. Foi observado que 1/3 equivalente de TCCA e 5,5 equivalente de hidróxido de sódio resultaram em alta conversão e rendimento isolado de 54 % em anilina. O sistema TCCA/NaOH se mostrou eficiente para reação de degradação e bastante seguro, prático e econômico, se comparado à utilização de bromo para síntese de aminas a partir de amidas via degradação de Hofmann.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01: Estruturas de aminas com interesses econômicos -----	10
Figura 02: Ácido Triaisocianúrico, no qual X equivale a F, Cl e/ou I -----	13

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01: Exemplo geral de uma aminação -----	11
Esquema 02: Esquema de intermediários para síntese de aminas secundárias a partir de aminas primárias via reação de Hinsberg -----	11
Esquema 03: Esquema de intermediários para síntese de aminas primárias via reação de Gabriel -----	12
Esquema 04: Reação de degradação de Hofmann -----	12
Esquema 05: Esquema de intermediários geral para reação de degradação de Hofmann -----	13
Esquema 06: Conversão do ácido isocianúrico ao reagente TCCA -----	14
Esquema 07: Síntese geral das amidas -----	16
Esquema 08: Esquema de intermediários da conversão de benzamida em anilina -----	19
Esquema 09: Formação do subproduto ácido isocianúrico durante a reação de degradação -	20
Esquema 10: Equação da primeira condição reacional estudada para síntese de anilina -----	20
Esquema 11: Esquema de intermediários para formação do <i>N</i> -fenil-carbamato de metila ---	21
Esquema 12: Equação da segunda condição reacional estudada para síntese de anilina -----	21
Esquema 13: Equação da terceira condição reacional estudada para síntese de anilina -----	22
Esquema 14: Equação da quarta condição reacional estudada para síntese de anilina -----	22
Esquema 15: Resultado da degradação de Hofmann da decanamida -----	25
Esquema 16: Esquema de intermediários para reação de degradação da decanamida -----	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Resultado das conversões dos substratos em suas respectivas amidas utilizando SOCl_2 e NH_4OH -----	17
Tabela 02: Resultado do estudo das condições reacionais para degradação de Hofmann ----	23
Tabela 03: Resultado das conversões das amidas em aminas utilizando TCCA e NaOH ----	23
Tabela 04: Lista de pureza e procedência dos solventes e reagentes empregados -----	28

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 01: Espectro de infravermelho da 4-cloro-benzamida -----	39
Espectro 02: Espectro de massas da 4-cloro-benzamida -----	39
Espectro 03: Espectro de infravermelho da 2,4-dicloro-benzamida -----	40
Espectro 04: Espectro de massas da 2,4-dicloro-benzamida -----	40
Espectro 05: Espectro de infravermelho da cicloexanocarboxamida -----	41
Espectro 06: Espectro de massas da cicloexanocarboxamida -----	41
Espectro 07: Espectro de infravermelho da decanamida -----	42
Espectro 08: Espectro de massas da decanamida -----	42
Espectro 09: Espectro de infravermelho da 4-nitro-benzamida -----	43
Espectro 10: Espectro de massas da 4-nitro-benzamida -----	43
Espectro 11: Espectro de infravermelho da 4-metil-benzamida -----	44
Espectro 12: Espectro de massas da 4-metil-benzamida -----	44
Espectro 13: Espectro de infravermelho da 4-metoxi-benzamida -----	45
Espectro 14: Espectro de massas da 4-metoxi-benzamida -----	45
Espectro 15: Espectro de infravermelho da anilina -----	46
Espectro 16: Espectro de massas da anilina -----	46
Espectro 17: Espectro de infravermelho da 4-cloro-anilina -----	47

Espectro 18: Espectro de massas da 4-cloro-anilina -----	47
Espectro 19: Espectro de infravermelho da 2,4-dicloro-anilina -----	48
Espectro 20: Espectro de massas da 2,4-dicloro-anilina -----	48
Espectro 21: Espectro de infravermelho da 4-metil-anilina -----	49
Espectro 22: Espectro de massas da 4-metil-anilina -----	49
Espectro 23: Espectro de infravermelho da 4-metoxi-anilina -----	50
Espectro 24: Espectro de massas da 4-metoxi-anilina -----	50
Espectro 25: Espectro de infravermelho da 4-nitro-anilina -----	51
Espectro 26: Espectro de massas da 4-nitro-anilina -----	51
Espectro 27: Espectro de massas da 3-amino-piridina -----	52
Espectro 28: Espectro de massas da nonilamina -----	52
Espectro 29: Espectro de massas da nonanonitrila -----	52

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CG – cromatografia gasosa

CG-EM – cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

eq – equivalente

g/mol – grama por mol

h – hora

IV – infravermelho

kPa – quilopascal

Lit – literatura

m – metro

m/z – relação massa/carga

MeOH – metanol

min – minuto

mL – mililitro

mm – milímetro

mmol – milimol

PM – peso molecular

PF – ponto de fusão

Rend - rendimento

TCCA – ácido tricloroisocianúrico

t_R – tempo de retenção

δ – deformação angular

μm – micrômetro

v – deformação axial

v_{as} – deformação axial assimétrica

v_s – deformação axial simétrica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO -----	10
1.1. Importância das aminas -----	10
1.2. Aminação -----	11
1.3. Métodos clássicos de síntese de aminas -----	11
1.4. Ácido Tricloroisocianúrico -----	13
2. OBJETIVO -----	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO -----	16
3.1. Síntese das amidas -----	16
3.2. Estudo das condições reacionais para síntese das aminas via degradação de Hofmann -----	18
3.3. Resultados obtidos na degradação de Hofmann das amidas -----	23
4. CONCLUSÃO -----	27
5. SESSÃO EXPERIMENTAL -----	28
5.1. Solventes e reagentes -----	28
5.2. Técnica e instrumentos utilizados -----	29
5.3. Procedimento experimental -----	29
5.3.1. Procedimento geral para síntese das amidas -----	29
5.3.2. Procedimento geral para síntese das aminas via degradação de Hofmann -----	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	35
7. CADERNO DE ANEXOS -----	38

1. INTRODUÇÃO

1.1. Importância das aminas

Um dos grandes desafios da química orgânica e, em particular, da síntese orgânica, é a conversão de substratos em moléculas orgânicas fundamentais, ou seja, compostos orgânicos que possam servir como base para novas conversões ou ainda serem aplicados diretamente em seu respectivo propósito devido às suas diferentes propriedades. Neste sentido, as aminas podem ser usadas como moléculas orgânicas fundamentais e a síntese desta classe de composto ganha diversos interesses acadêmicos e industriais⁽¹⁾ (Figura 01).

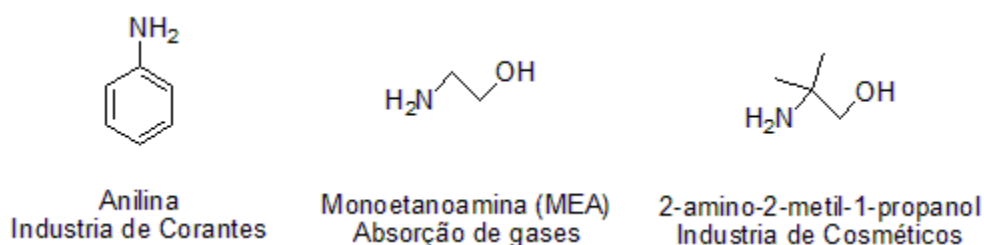


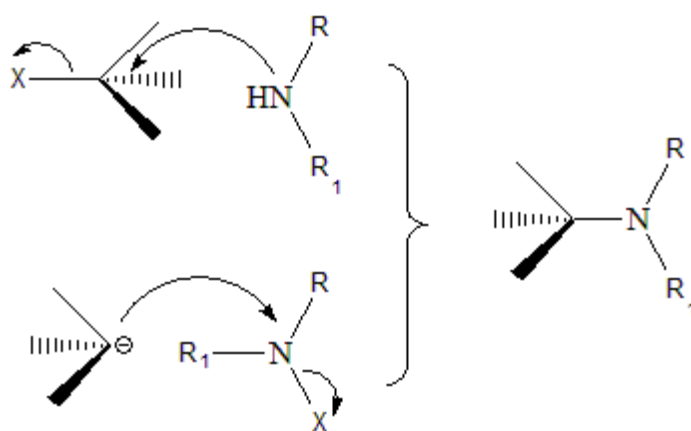
Figura 01: Estruturas de aminas com interesses econômicos.

As aminas são compostos orgânicos nitrogenados moderadamente polares com diversas aplicações. Na indústria farmacêutica, um grande número de compostos biologicamente importantes contém um grupo amino⁽²⁾ e podem ser utilizados como intermediários, analgésicos, antitérmicos e quimioterápicos. As aminas também estão presentes em agrotóxicos como herbicidas⁽³⁾, corantes orgânicos⁽⁴⁾ e branqueadores óticos⁽⁴⁾, tornando-as uma classe de compostos orgânicos economicamente importante. Além disso, as aminas vêm sendo utilizadas durante mais de 80 anos para tratamento de corrente de gases, sendo as alcanolaminas o principal grupo de solvente⁽⁵⁾. Aqui se destaca a absorção de CO₂, pois alcanolaminas primárias e secundárias reagem rapidamente com CO₂ para formar carbamatos⁽⁵⁾. Desta forma, as aminas ganham um papel de destaque no controle de emissão deste gás, visto que o aumento da emissão de CO₂ é capaz de causar mudanças climáticas globais.

1.2. Aminação

Uma aminação consiste no processo de inclusão de um grupo amino em uma molécula orgânica. Este processo pode ser dado de diversas maneiras, seja por conversão de um grupo funcional para uma amina ou ainda introdução de grupos alquílicos à amônia, que neste caso é chamado de aminação reductiva.

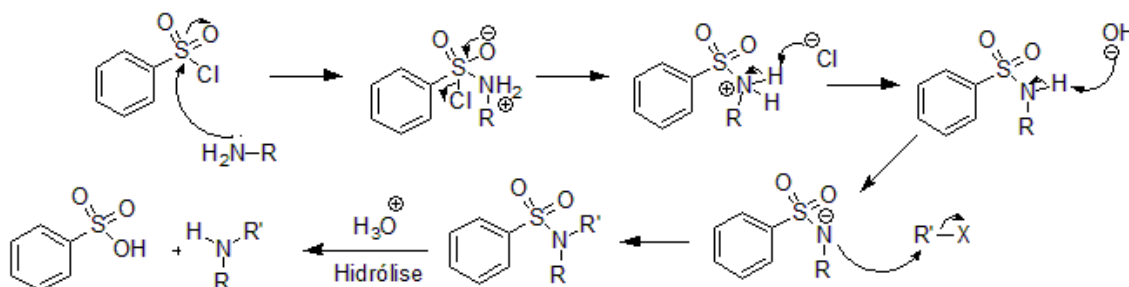
Em geral, uma aminação pode ocorrer tanto pelo ataque do nitrogênio nucleofílico ao carbono eletrofílico, ou ainda pelo ataque do carbono nucleofílico ao nitrogênio eletrofilicamente ativado, como mostra o Esquema 01.



Esquema 01: Exemplo geral de uma aminação.

1.3. Métodos clássicos de síntese de aminas

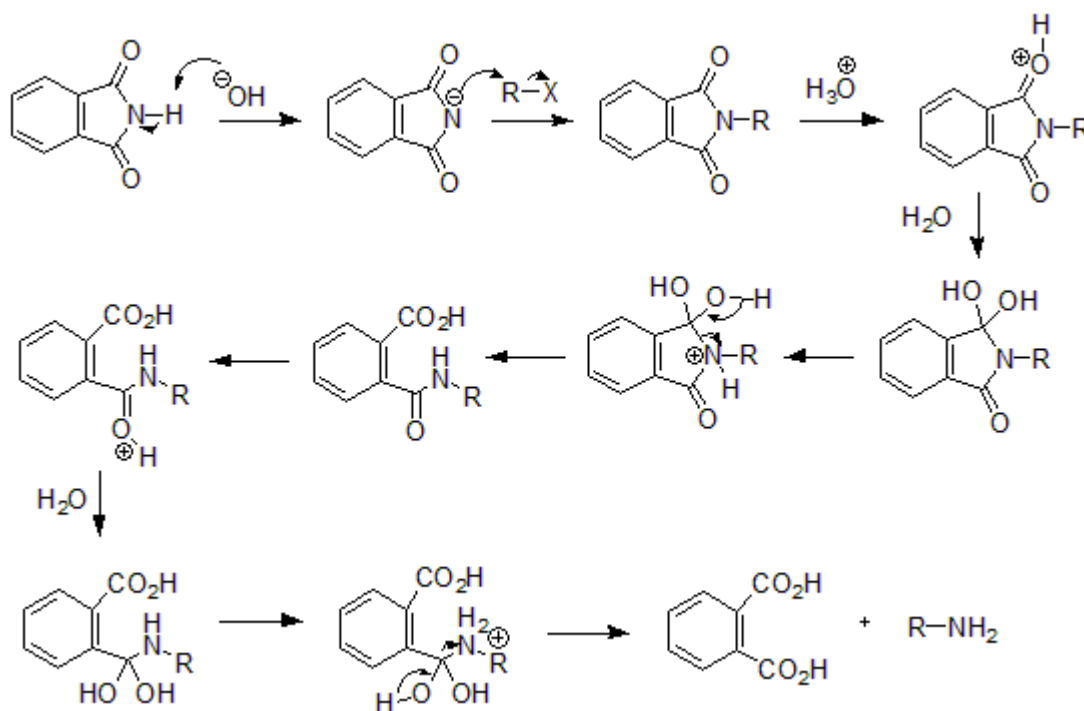
Em 1890, Oscar Heinrich Daniel Hinsberg (1857-1939) aplicou o método de preparação de arenosulfonamidas para síntese de aminas secundária a partir de aminas primárias⁽⁶⁾, o que deu origem ao chamado método de Hinsberg ou reação de Hinsberg. Este processo envolve o tratamento de uma amina primária com cloreto de benzenossulfonila, resultando na formação de uma sulfonamida. A hidrólise seguinte da sulfonamida garante a formação da amina secundária como indica o Esquema 02.



Esquema 02: Esquema de intermediários para síntese de aminas secundárias a partir de aminas primárias via reação de Hinsberg.

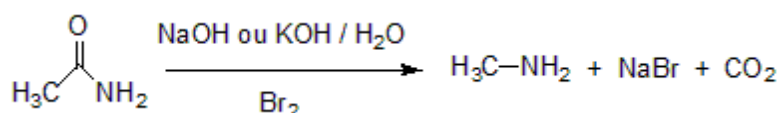
Três anos antes dos trabalhos de Hinsberg, Siegmund Gabriel (1851-1924) propôs a síntese de aminas primárias em 1887⁽⁷⁾. Esta reação em dois passos garante a formação de aminas primárias alifáticas pela *N*-alquilação da ftalimida por um haleto de alquila seguida de hidrólise ácida ou básica da *N*-alquil-ftalimida, como descrito no Esquema 03.

A ftalimida é capaz de ser facilmente desprotonada pela base devido à presença de dois grupos carbonílicos em sua estrutura, garantido por ressonância a estabilidade do composto. Esta reação ficou conhecida como síntese de Gabriel ou reação de Gabriel.



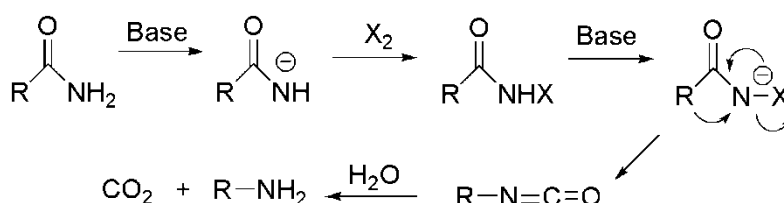
Esquema 03: Esquema de intermediários para síntese de aminas primárias via reação de Gabriel.

Em 1881, a preparação de aminas primárias a partir da eliminação do grupo carboxílico de uma amida foi estudada por August Wilhelm von Hofmann (1818-1892). Ele descobriu que a reação entre etanamida, um equivalente de bromo (Br_2) e hidróxido de potássio gerava *N*-bromoacetamida. Após desprotonação e aquecimento, a *N*-bromoacetamida gerava um sal instável em meio aquoso, e que rapidamente se rearranjava em isocianato de metila. Devido a presença da base no meio reacional, Hofmann percebeu que o produto final era metil-amina⁽⁸⁾. A amina resultante possui um carbono a menos, tornando a reação conhecida como reação de degradação de Hofmann (Esquema 04).



Esquema 04: Reação de degradação de Hofmann.

De uma forma geral, é possível estender a degradação de Hofmann para outras amidas e a reação se procede como proposto no Esquema 05. O íon RCONH^- proveniente da desprotonação do grupo CONH_2 é halogenado, resultando na formação da *N*-haloamida intermediária. A reação deste intermediário com outro equivalente de base presente no meio reacional garante a formação de uma espécie instável $[\text{RCONX}]^-$ (nitrênio) capaz de sofrer rearranjo, resultando na formação do isocianato RNCO . A hidrólise do isocianato, seguida de descarboxilação, gera uma amina com um carbono a menos, caracterizando-se assim como uma degradação, através da liberação de CO_2 .⁽⁹⁾



Esquema 05: Esquema de intermediários geral para reação de degradação de Hofmann.

Em contrapartida aos reagentes utilizados por Hofmann, *N*-haloamidas podem ser preparadas a partir da reação da amida utilizando ácido trialoisocianúrico na presença de base⁽¹⁰⁾. Posteriormente, as *N*-haloamidas são convertidas em aminas, pela reação com solução de hidróxido de sódio. Neste sentido, os ácidos trialoisocianúricos (Figura 03) apresentam um grande potencial, uma vez que podem ser utilizados não só para síntese de aminas, mas também de amidas e ésteres⁽¹¹⁾.

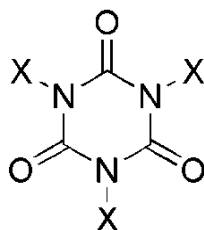


Figura 02: Ácido Trialoisocianúrico, no qual X equivale a F, Cl e/ou I.

1.4. Ácido Tricloroisocianúrico

A metodologia proposta por Hofmann para síntese de aminas envolve a utilização de Cl_2 ou Br_2 . No entanto, além de difícil manipulação destes halogênios, eles são tóxicos e

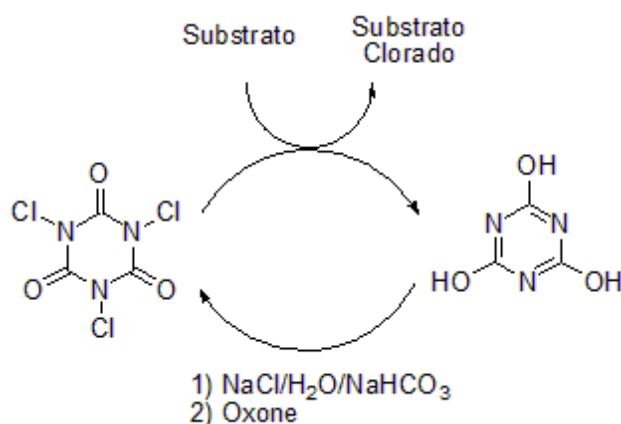
perigosos. Desta forma, a busca por reagentes alternativos mais seguros que permitam *N*-halogenações eficientes se torna bastante importante para síntese orgânica⁽¹²⁾.

Em especial, o ácido tricloroisocianúrico (1,3,5-tricloro-1,3,5-triazinano-2,4,6-triona, TCCA, Figura 02, onde X = Cl) fornece algumas vantagens. Este reagente oxidante da classe das *N*-cloro-amidas é um dos mais utilizados na família dos ácidos triaisocianúricos. Ele é comercializado como produto para limpeza de piscinas (vulgarmente conhecido como “cloro de piscina”), sendo de fácil obtenção. Além disto, é um reagente sólido, estável, de fácil manipulação e baixo custo⁽¹³⁾.

Do ponto de vista da química verde, mais especificamente em relação à economia atômica, o TCCA é um reagente capaz de transferir até 45,5 % de sua massa. Uma vez que ele possui três cloros em sua estrutura, pode ser usado na proporção 3:1, na qual 1 equivalente de TCCA é capaz de reagir com 3 equivalente de substrato.

Recentes estudos mostraram que o TCCA pode ser usado como reagente de halogenação por sua capacidade de doar cloro eletrofílico ao substrato⁽¹³⁾. Devido a isto, a utilização desse reagente como doador de clorênio é mais segura frente à Cl₂, tornando-o uma alternativa viável para reações de degradação de Hofmann.

Sendo assim, na reação entre uma amida e TCCA a amida pode ser *N*-clorada, resultando na formação da *N*-cloroamida. Posteriormente, ela é capaz de ser convertida em uma amina pela adição de base ao meio reacional. Nesta cloração, o coproduto da reação é o ácido isocianúrico, que pode ser neutralizado pela base ou ainda separado e reconvertido em TCCA pela reação com hipoclorito, tanto por borbulhamento de Cl₂ em meio básico ou pela formação de cloro eletrofílico pela reação com NaCl/Oxone® (Esquema 06).



Esquema 06: Conversão do ácido isocianúrico ao reagente TCCA.

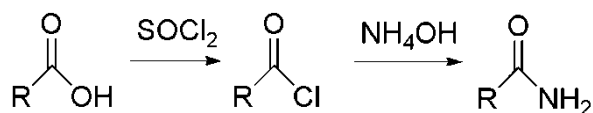
2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é estudar as reações de degradação de Hofmann das amidas utilizando ácido tricloroisocianúrico como doador de cloro eletrofílico.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese das amidas

Com o objetivo de estudar e discutir a respeito da utilização de TCCA nas reações de degradação de Hofmann para síntese de aminas foi necessário previamente sintetizar as amidas, que serviam como substrato para reação de degradação. Várias amidas foram preparadas a partir de seus respectivos ácidos carboxílicos utilizando cloreto de tionila e hidróxido de amônio⁽¹⁴⁾ como indicado no Esquema 07. Por outro lado, 4-cloro-benzamida e 2,4-dicloro-benzamida foram preparadas a partir de seus respectivos cloreto de ácido. Já a benzamida e a nicotinamida estavam disponíveis no laboratório.



Esquema 07: Síntese geral das amidas.

Os rendimentos alcançados na síntese das amidas foram descritos na Tabela 01. Os compostos nitrogenados decanamida, 2,4-dicloro-benzamida e 4-nitro-benzamida obtiveram rendimentos satisfatórios acima de 70 %. Já para os compostos 4-metil-benzamida e 4-metoxi-benzamida os rendimentos foram considerados regulares. Os baixos rendimentos alcançados na síntese de 4-cloro-benzamida e cicloexanocarboxamida são resultados de perda durante a purificação, na qual uma parcela considerável do produto não foi recristalizada, além de uma significativa perda por filtração. No entanto, este resultado não inviabilizou as seguintes conversões das amidas em aminas.

Todas as amidas foram caracterizadas por ponto de fusão, espectroscopia de infravermelho e espectrometria de massas, das quais os espectros estão disponíveis nos anexos. Os pontos de fusão de algumas amidas, tais como: 4-cloro-benzamida, cicloexanocarboxamida e 4-metoxi-benzamida estão dentro da faixa encontrada na literatura. Já para as outras amidas sintetizadas o ponto de fusão encontrado não está de acordo com o encontrado na literatura, indicando que alguma impureza ainda possa estar presente no produto mesmo após recristalização.

Tabela 01: Resultado das conversões dos substratos em suas respectivas amidas utilizando SOCl_2 e NH_4OH .

$\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{OH} \xrightarrow{\text{SOCl}_2} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{Cl} \xrightarrow{\text{NH}_4\text{OH}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$				
Substrato	Produto	Rendimento (%)	PF (°C)	PF Literatura (°C)
		38	172-173	172-174 ⁽¹⁵⁾
		79	186-187	190-192 ⁽¹⁶⁾
		22	184-186	185-186 ⁽¹⁷⁾
		96	79-83	98-99 ⁽¹⁸⁾
		74	180-183	195-197 ⁽¹⁹⁾
		49	148-150	156-158 ⁽²⁰⁾
		67	158-160	159-160 ⁽²¹⁾

De acordo com os resultados da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, as impurezas detectadas nas amidas são seus respectivos substratos (ácidos carboxílicos). Porém, estas impurezas são pequenas e da ordem de 1 %.

A caracterização das amidas por meio de seus espectros de massas evidencia a formação do produto esperado. Em seus espectros é possível perceber a presença de seus respectivos íons moleculares. Dentre as amidas cloradas, como é o caso da 4-cloro-benzamida (página 38) e 2,4-dicloro-benzamida (página 39), é possível observar claramente a contribuição isotópica dos átomos de cloro, devido a abundância relativa entre ^{35}Cl e ^{37}Cl . Na amida que apresenta apenas um átomo de cloro é observado o íon molecular m/z 155 na proporção 3:1 com o pico m/z 157, enquanto que na amida com dois cloros em sua estrutura, a proporção 9:6:1 dos picos com íons moleculares m/z 189, 191 e 193 também é observada.

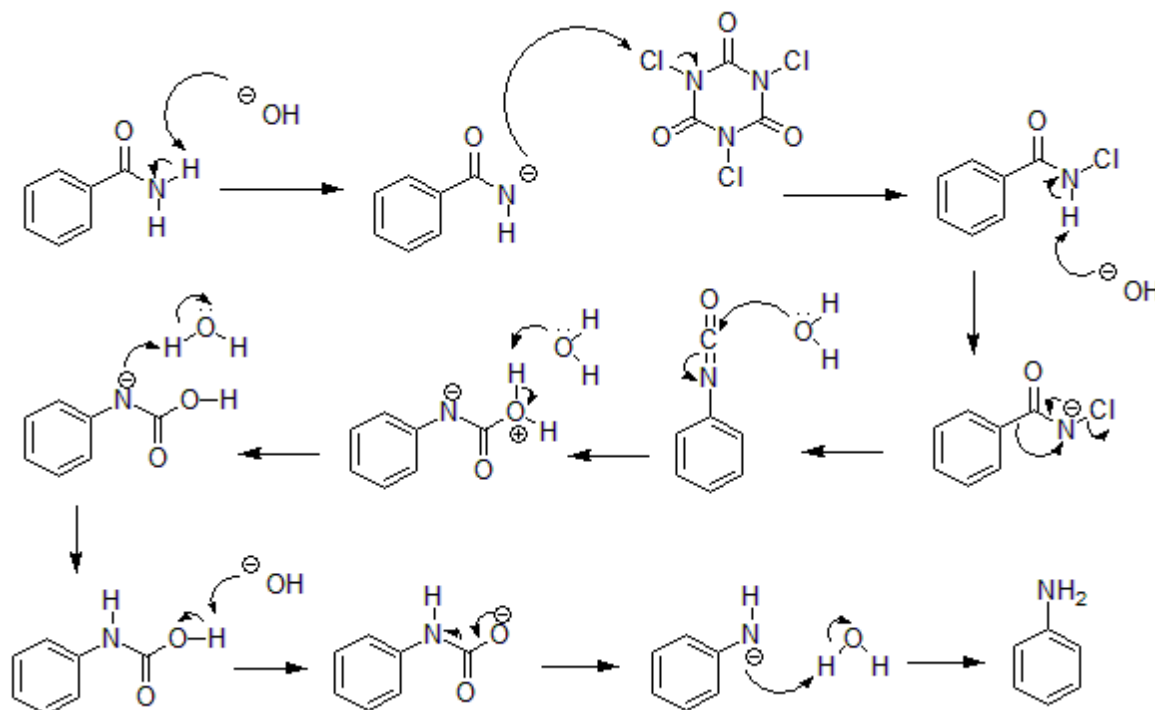
Por se tratarem de amidas primárias e de amostras sólidas, todos os espectros no IV apresentam bandas de deformação axiais N-H assimétrica próximo a 3350 cm^{-1} e simétrica entorno de 3180 cm^{-1} . Além disto, as bandas intensas da deformação axial de carbonilas (C=O), chamadas bandas amida I, também são encontradas nos espectros na região de 1650 cm^{-1} . Próximo a esta região também são encontradas bandas de deformação angular de N-H, conhecidas como banda de amida II, em aproximadamente 1620 cm^{-1} . Estas bandas, e ainda a ausência de bandas características de deformação axial de O-H em $3300\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ (banda larga), evidenciam a conversão dos substratos ácidos carboxílicos em amidas.

3.2. Estudo das condições reacionais para síntese das aminas via degradação de Hofmann

Para o estudo das condições reacionais da conversão de amidas em aminas utilizando TCCA e hidróxido de sódio foi escolhido benzamida como substrato base por disponibilidade do laboratório.

Primeiramente foi proposto adição de 1 equivalente de solução de hidróxido de sódio à benzamida para desprotonação do substrato. Esta desprotonação permitiria a cloração do substrato para formação da *N*-cloro-benzamida pela adição de 1/3 equivalente de TCCA sólido ao meio reacional. Em seguida, a adição de 4,5 equivalente de hidróxido de sódio garantiria a formação da amina com um carbono a menos pela liberação de CO_2 .

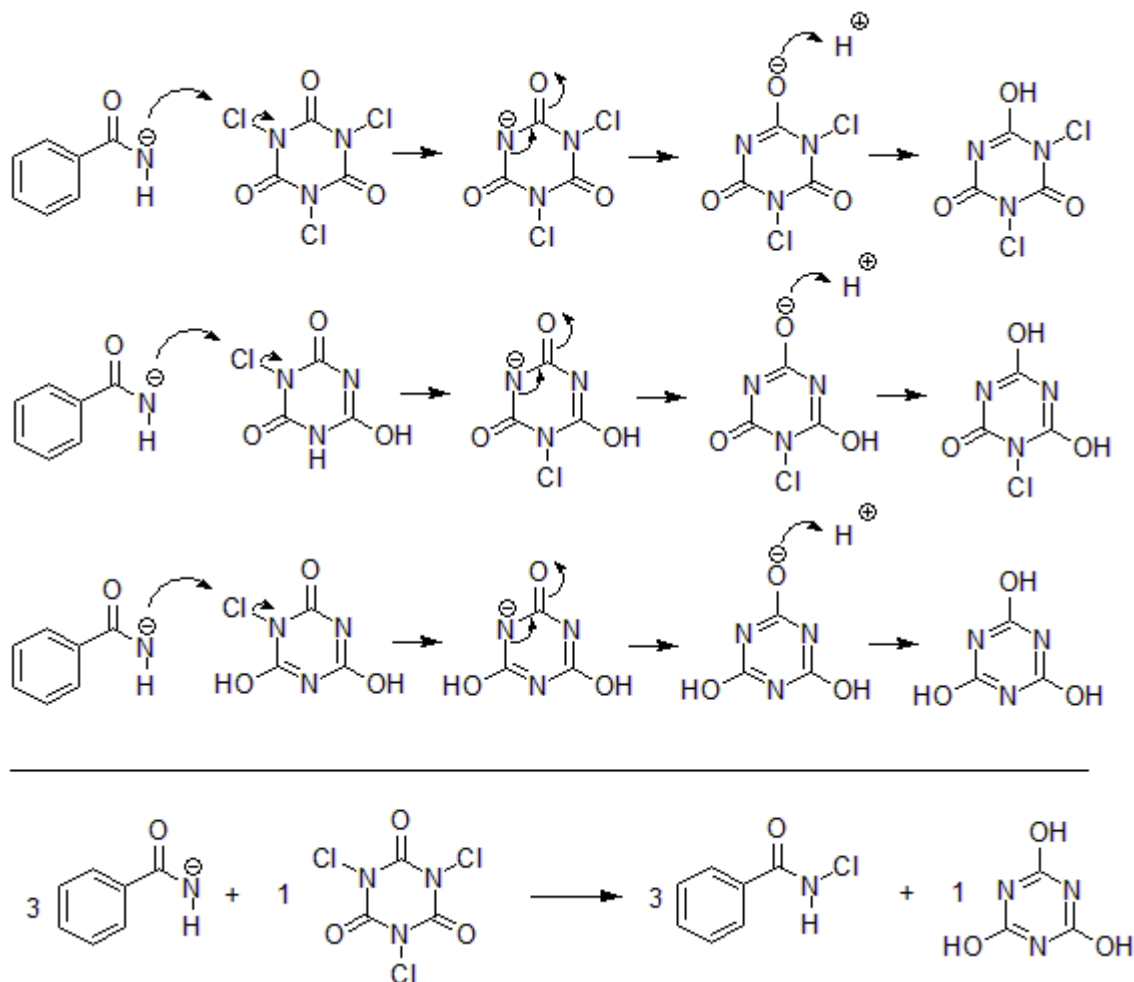
A proporcionalidade dos reagentes TCCA e hidróxido de sódio foi definida de acordo com o esquema de intermediários (Esquema 08) proposto para degradação de Hofmann das amidas.



Esquema 08: Esquema de intermediários da conversão de benzamida em anilina.

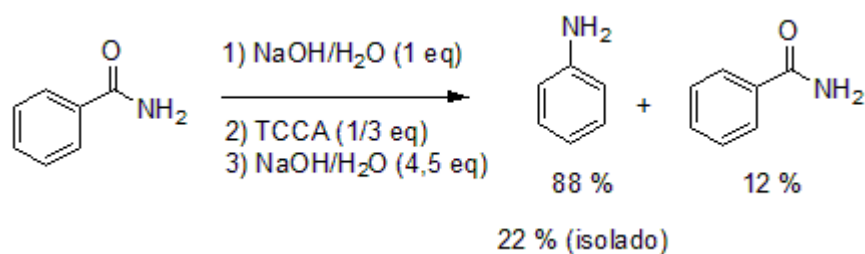
A quantidade total de hidróxido de sódio (5,5 mol para cada mol de benzamida) foi definida de forma que atendesse a necessidade de desprotonação do substrato, do intermediário e do subproduto da reação. Desta forma, 1 equivalente foi adicionado para desprotonação do substrato, 1 equivalente para desprotonação do intermediário *N*-cloro-benzamida, 3 equivalentes para neutralização do subproduto ácido isocianúrico (como indicado no Esquema 09) e, por fim, um pequeno excesso de 0,5 equivalente, para assegurar a desprotonação do intermediário ácido *N*-fenil-carbâmico, formado a partir da hidrólise do isocianato de fenila.

De acordo com estudos e conhecimentos de que o TCCA pode ser utilizado como doador de cloro eletrofílico⁽¹³⁾, a quantidade estequiométrica (1/3 equivalente) se mostrou suficiente para cloração e consequente formação do intermediário *N*-cloro-benzamida.



Esquema 09: Formação do subproduto ácido isocianúrico durante a reação de degradação.

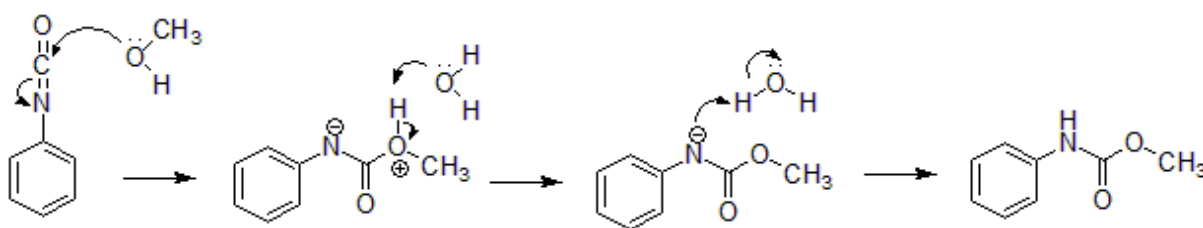
Utilizando esta metodologia para produção das aminas, os resultados obtidos de acordo com a cromatografia gasosa foram de 88 % de anilina e 12 % do substrato benzamida presente no solvente de extração. O rendimento isolado da reação foi de 22 % como descreve o Esquema 10.



Esquema 10: Equação da primeira condição reacional estudada para síntese de anilina.

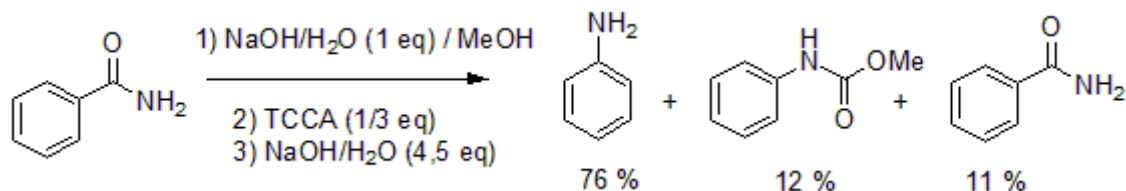
Durante a reação, foi percebido que a benzamida apresentava solubilidade muito baixa em meio básico. Uma vez que a água era o único solvente da reação, muita quantidade de sólido não foi solubilizada, não permitindo a cloração do substrato pelo TCCA, o que, consequentemente, diminuiu significativamente o rendimento da reação.

Diante deste resultado foi proposta a utilização do co-solvente metanol em proporção 1:1, com o objetivo de facilitar a solubilização da benzamida. A partir desta adição, foi percebida melhor solubilização do substrato durante a reação. Porém, foi detectado por CG-EM no final da reação a presença de *N*-fenil-carbamato de metila. Isto ocorreu devido ao ataque do co-solvente ao intermediário isocianato, o que resultou em uma esterificação paralela a hidrólise do composto. Uma vez ocorrida esterificação, a descarboxilação e liberação de CO₂ não ocorreu em parte do número de mol adicionado para reação. Desta forma a reação não se tornou limpa, visto que mais um produto foi gerado. O Esquema 11 demonstra a formação do *N*-fenil-carbamato de metila.



Esquema 11: Esquema de intermediários para formação do *N*-fenil-carbamato de metila.

De acordo com o cromatograma obtido por CG-EM, os resultados foram de 76 % de anilina, 12 % de *N*-fenil-carbamato de metila e 11 % de benzamida como apresentado o Esquema 12¹. Abaixo de 1 % também foi detectada cloração ao anel da anilina e também a presença de isocianato de fenila.

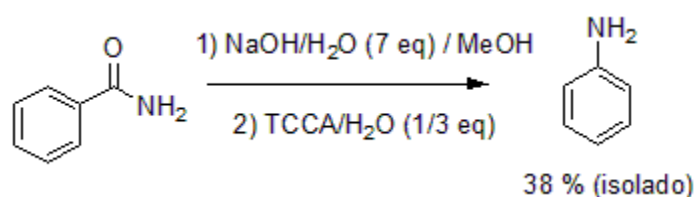


Esquema 12: Equação da segunda condição reacional estudada para síntese de anilina.

¹ Mantendo-se as mesmas condições reacionais, também foi utilizado 2,4-dicloro-benzamida como substrato para conhecer o comportamento da reação. De acordo com os resultados da cromatografia gasosa, foram encontrados 22 % de *N*-(2,4-dicloro-fenil)-carbamato de metila, 4 % do substrato e 74 % do produto 2,4-dicloro-anilina.

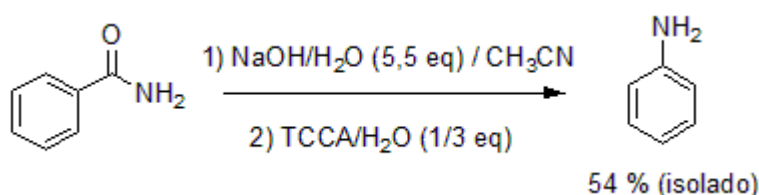
Em seguida, com a finalidade de não permitir a reação de esterificação foi proposto adição de maior quantidade de base ao meio reacional. Desta forma, 7 equivalente de base foram adicionados.

Ao final da reação, a porcentagem de *N*-fenil-carbamato de metila observada por cromatografia gasosa no solvente de extração foi inferior a 1 %. O rendimento isolado calculado para reação foi de 38 % como indicado no Esquema 13, este valor é superior a primeira condição reacional proposta, porém ainda indica perdas significativas por solubilização do substrato.



Esquema 13: Equação da terceira condição reacional estudada para síntese de anilina.

Paralelo à condição reacional utilizando 7 equivalente de base, também foi proposta utilização de acetonitrila como co-solvente em substituição ao metanol como mostrado no Esquema 14. A partir desta metodologia, a cromatografia gasosa mostrou uma conversão de 99,9 % do substrato em anilina e o rendimento isolado alcançado para reação foi de 54 %. Devido ao meio ser básico, a reação se divide em duas fases, o que dificulta o processo de extração. Porém, esta foi a melhor condição encontrada para reação devido à alta conversão do substrato.



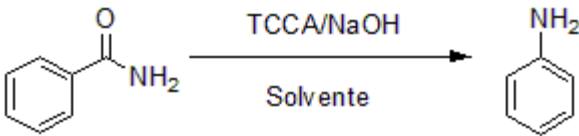
Esquema 14: Equação da quarta condição reacional estudada para síntese de anilina.

É possível considerar o rendimento de 54 % de anilina satisfatório frente à literatura⁽²²⁾, visto que, em 2011, Liguori e colaboradores promoveram a degradação de Hofmann da benzamida e obtiveram um rendimento isolado de 30 % de anilina, utilizando Cl_2 e base como reagentes. Neste sentido, a síntese da anilina via degradação de Hofmann utilizando TCCA como doador de cloro eletrofílico é um processo consideravelmente mais

prático e seguro, visto que se utilizam reagentes menos tóxicos e de fácil manipulação se comparado a utilização de Cl_2 .

A Tabela 02 resume os resultados obtidos no estudo das condições reacionais para degradação de Hofmann.

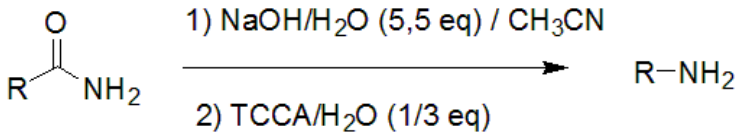
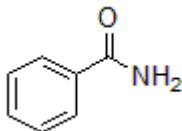
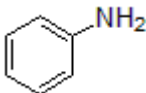
Tabela 02: Resultado do estudo das condições reacionais para degradação de Hofmann.

		
Proporção de NaOH	Solvente	Rendimento (%)
5,5 eq	H_2O	22
5,5 eq	$\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} (1:1)$	--
7,0 eq	$\text{H}_2\text{O} / \text{MeOH} (1:1)$	38
5,5 eq	$\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{CN} (1:0,75)$	54

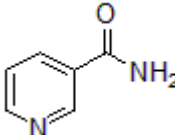
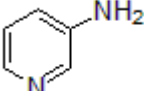
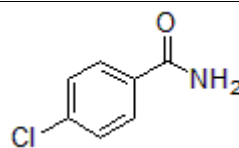
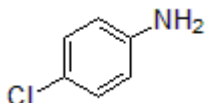
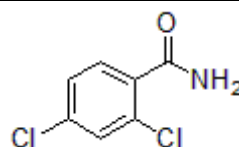
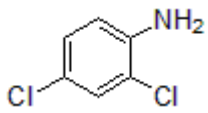
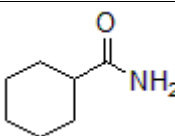
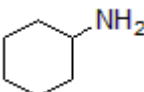
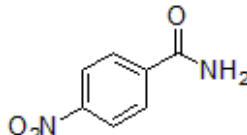
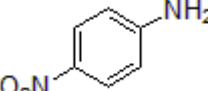
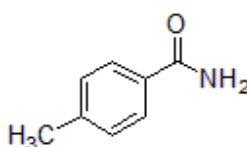
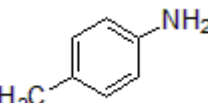
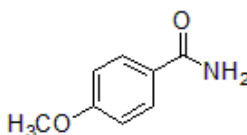
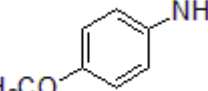
3.3. Resultados obtidos na degradação de Hofmann das amidas

Mantendo-se a melhor condição reacional definida pelos estudos da degradação da benzamida em anilina, na qual foram utilizados os solventes água e acetronitrila na proporção 1:0,75, foram sintetizadas as aminas a partir das amidas via degradação de Hofmann. Os resultados obtidos foram descritos na Tabela 03.

Tabela 03: Resultado das conversões das amidas em aminas utilizando TCCA e NaOH.

					
Substrato	Produto	Conversão (%)	Rend. (%)	PF (°C)	PF Lit. (°C)
		99,9	54	--	--

Continuação da Tabela 03.

Substrato	Produto	Conversão (%)	Rend. (%)	PF (°C)	PF Lit. (°C)
		100	1	--	63-65 ⁽²³⁾
		99,5	78	61-63	67-69 ⁽²⁴⁾
		62,0	18	58-59	58-59 ⁽²⁵⁾
		96,0	24	--	--
		73,0	14	145-146	145-147 ⁽²⁶⁾
		99,9	56	--	44-45 ⁽²⁷⁾
		94,5	36	--	56-57 ⁽²⁸⁾

A partir da análise por cromatografia gasosa do bruto das reações é possível perceber que para grande maioria das degradações realizadas a conversão foi alta, chegando a 100 % para o caso da 3-amino-piridina. Foi percebido que em todas as sínteses das aminas a pureza da reação também era bastante elevada, visto que a reação gerava apenas o produto desejado, enquanto que o subproduto da reação (ácido isocianúrico) era facilmente neutralizado e isolado pela extração do produto final.

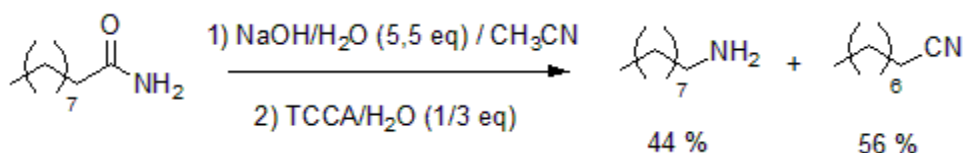
Neste sentido, todas as impurezas detectadas por CG-EM são os próprios substratos de cada reação de degradação e isto se deve principalmente ao fato da solubilidade das amidas no

meio reacional ser bastante baixa, mesmo pela adição do co-solvente acetonitrila. Este fato resultou em uma conversão menor e, consequentemente, em um rendimento isolado menor.

A síntese de 3-amino-piridina a partir da degradação da nicotinamida apresentou a maior conversão dentre as reações de degradação. Diferentemente da baixa solubilidade das outras amidas no meio reacional, a nicotinamida utilizada como substrato para síntese de 3-amino-piridina apresenta alta solubilidade em meio aquoso. Neste sentido, durante a degradação de Hofmann, a liberação de CO₂ devido à descarboxilação do ácido carbâmico foi bastante evidente se comparado à descarboxilação nas sínteses das outras aminas. Uma vez que a liberação de gás carbônico ocorreu em baixa temperatura (0-5 °C), a utilização do aquecimento durante o procedimento experimental para síntese da 3-amino-piridina não se torna necessário, diferentemente das outras degradações realizadas, na qual, em sua grande maioria, não se observou visivelmente alta liberação de CO₂ após aquecimento.

Em contra partida à alta conversão, devido à alta solubilidade também do produto em meio aquoso, o isolamento do produto do meio reacional não foi eficiente, o que resultou no baixo rendimento isolado da 3-amino-piridina.

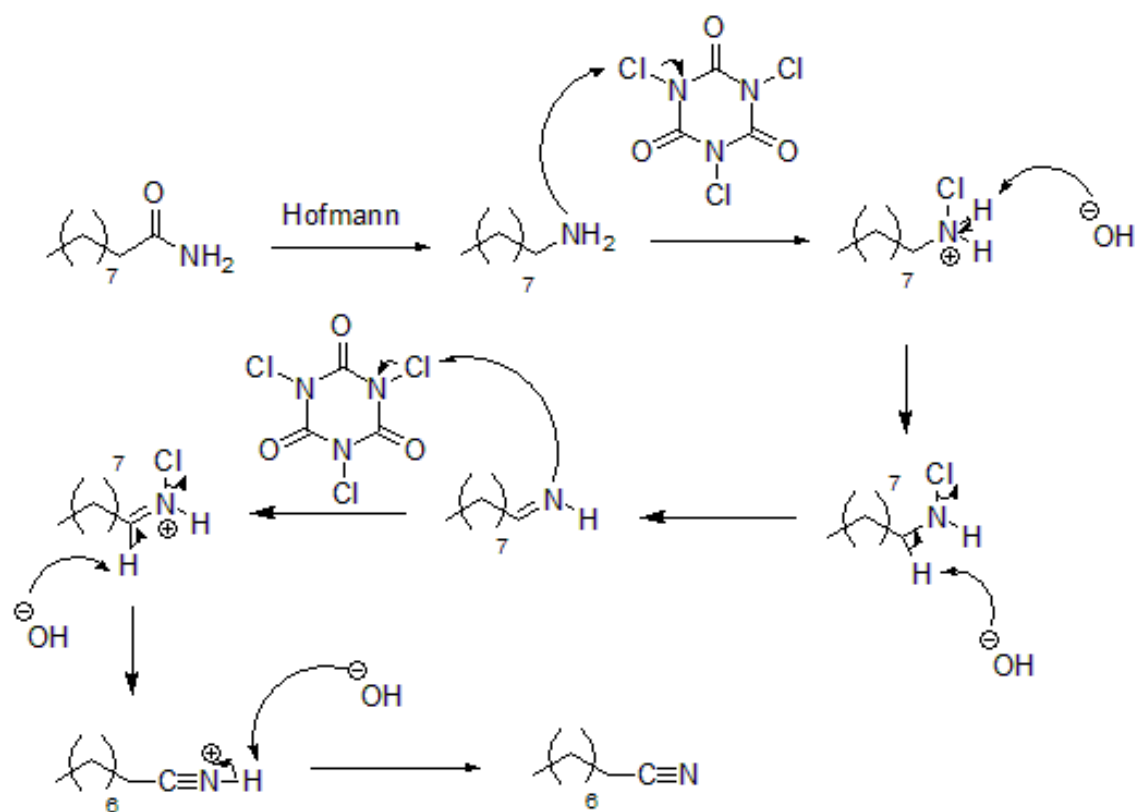
Em relação à amina alifática nonilamina, a reação de degradação para síntese deste produto gerou uma mistura de produtos: 44 % de nonilamina e 56 % nonanonitrila de acordo com a cromatografia gasosa do bruto da reação. Apenas na degradação da amina alifática foi percebida a formação da nitrila como indicado no Esquema 15.



Esquema 15: Resultado da degradação de Hofmann da decanamida.

De acordo com a literatura, Kajigaeshi e colaboradores propuseram a síntese de aminas via degradação de Hofmann utilizando brometo de sódio na presença de brometo de sódio e hidróxido de sódio⁽²⁹⁾. Em relação às degradações de amidas alifáticas, eles perceberam que os rendimentos das reações decaíam gradativamente com o aumento do número de carbono do substrato.

O Esquema 16 demonstra o esquema de intermediários para reação de degradação de Hofmann da decanamida e formação da nitrila.



Esquema 16: Esquema de intermediários para reação de degradação da decanamida.

4. CONCLUSÃO

A utilização do ácido tricloroisocianúrico se mostrou bastante viável para síntese de aminas a partir de amidas pelo método da degradação de Hofmann. De acordo com os resultados obtidos, foi comprovada a eficácia deste reagente em substituição aos utilizados por Hofmann para síntese das aminas. Este método se destacou por ser mais seguro frente à utilização de gases como Cl_2 e Br_2 . Além disso, por se tratar de um reagente sólido, a manipulação do TCCA é muito mais prática frente ao controle de gases.

Com exceção da reação de degradação da amida alifática, todas as reações se mostraram bastante limpas, visto que apenas um produto final foi gerado. Uma vez que a reação foi feita em meio aquoso, a separação entre o produto desejado e o subproduto da reação (ácido isocianúrico) é bastante simples, pois, a partir da neutralização do ácido, a amina é extraída por um solvente orgânico, sem a presença de impureza do subproduto.

5. SESSÃO EXPERIMENTAL

5.1. Solventes e reagentes

Todos os solventes e reagentes empregados foram listados na Tabela 04. Todos foram utilizados como recebidos.

Tabela 04: Lista de pureza e procedência dos solventes e reagentes empregados.

Solventes e reagentes	Pureza	Procedência
água	-	-
acetato de etila	P.A	Vetec
acetonitrila	P.A	CRQ Química
ácido 4-metil-benzóico	99 %	Acros
ácido 4-metoxi-benzóico	99 %	Acros
ácido 4-nitro-benzóico	98 %	Fluka
ácido ciclohexanocarboxílico	97 %	Aldrich
ácido clorídrico	P.A	Isofar
ácido decanóico	98 %	Merch
ácido tricloroisocianúrico	97 %	Comercial
benzamida	P.A	Vetec
cloreto de cálcio	P.A	Vetec
cloreto de tionila	P.A	Vetec
diclorometano	P.A	Vetec
hidrogenocarbonato de sódio	P.A	Vetec
hidróxido de amônio	P.A	Isofar
hidróxido de sódio	P.A	Vetec
metanol	99,8 %	Vetec
nicotinamida	P.A	Vetec

5.2. Técnicas e instrumentos utilizados

As análises por CG-EM foram realizadas no cromatógrafo gasoso GC-2010 Shimadzu com coluna capilar DB 5 MS de 30 m, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,25 µm de espessura de fase acoplado ao espectrômetro de massas QP2010S Shimadzu. O gás de arraste utilizado foi hélio com fluxo de 1 mL/min e pressão de 41,8 kPa. A técnica de ionização foi de impacto por elétrons (70 eV) e os fragmentos foram definidos por sua razão carga massa (m/z) e suas abundâncias relativas em porcentagem. As condições para a cromatografia utilizada foram: temperatura inicial de 70 °C com isoterma de 2 min; temperatura final de 280 °C com isoterma de 5 min; taxa de aquecimento de 25 °C por minuto; temperatura do injetor de 250 °C com divisão de fluxo de 20:1 e temperatura do detector de 280 °C.

Os espectros de infravermelho dos produtos foram obtidos utilizando-se o equipamento Nicolet6700 FTIR iS50. A região espectral obtida foi de 400 a 4000 cm^{-1} e as amostras foram analisadas utilizando pastilhas de KBr.

5.3. Procedimento experimental

5.3.1. Procedimento geral para síntese das amidas

Para produção das amidas foram adicionados 20 mmol do respectivo ácido carboxílico em um balão de 10 mL acoplado a um tubo de Claisen com uma coluna de refluxo (acoplado a um tubo contendo cloreto de cálcio) e um funil de adição contendo 30 mmol de cloreto de tionila. A reação foi mantida por 1-2 h a uma temperatura de 50-60 °C. Após este tempo, a reação foi vertida em 10-20 mL de hidróxido de amônio em um becher de 50 mL em banho de gelo. Ao final foram adicionados água e hidrogenocarbonato de sódio para lavagem do produto. Os produtos foram purificados por recristalização em água.

4-CLORO-BENZAMIDA

PM: 155.582 g/mol

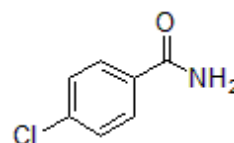
Rendimento: 38 %

Pureza (CG): 99 %

PF: 172-173 °C (Lit. 172-174 °C)

GC-EM: t_R : 8,35 min; m/z : 155, 139 (100 %), 111, 75, 50

IV: 3369 cm^{-1} (ν_{as} N-H); 3177 cm^{-1} (ν_s N-H); 1656 cm^{-1} (ν C=O); 1619 cm^{-1} (δ N-H)



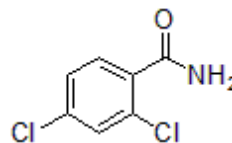
2,4-DICLORO-BENZAMIDA

PM: 190,082 g/mol

Rendimento: 79 %

Pureza (CG): 100 %

PF: 186-187 °C (Lit. 190-192 °C)

GC-EM: t_R : 8,81 min; m/z : 189, 173 (100 %), 145, 109, 75, 44IV: 3375 cm^{-1} (ν_{as} N-H); 3184 cm^{-1} (ν_s N-H); 1650 cm^{-1} (ν C=O); 1621 cm^{-1} (δ N-H)

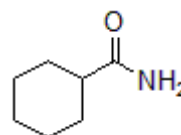
CICLOEXANOCARBOXINAMIDA

PM: 127,18 g/mol

Rendimento: 22 %

Pureza (CG): 100 %

PF: 184-186 °C (Lit. 185-186 °C)

GC-EM: t_R : 6,91 min; m/z : 127, 112, 98, 72, 55 (100 %), 41IV: 3345 cm^{-1} (ν_{as} N-H); 3174 cm^{-1} (ν_s N-H); 1668 cm^{-1} (ν C=O); 1634 cm^{-1} (δ N-H)

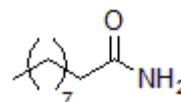
DECANAMIDA

PM: 171,284 g/mol

Rendimento: 96 %

Pureza (CG): 98 %

PF: 79-83 °C (Lit. 98-99 °C)

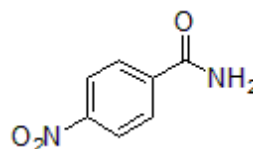
GC-EM: t_R : 8,39 min; m/z : 171, 155, 142, 128, 114, 100, 86, 72, 59 (100 %)IV: 3359 cm^{-1} (ν_{as} N-H); 3194 cm^{-1} (ν_s N-H); 1663 cm^{-1} (ν C=O); 1632 cm^{-1} (δ N-H)

4-NITRO-BENZAMIDA

PM: 166,13 g/mol

Rendimento: 74 %

Pureza (CG): 100 %

PF: 180-183 °C² (Lit. 195-197 °C)GC-EM: t_R : 9,22 min; m/z : 166, 150 (100 %), 120, 104, 76, 50IV: 3374 cm^{-1} (ν_{as} N-H); 3179 cm^{-1} (ν_s N-H); 1660 cm^{-1} (ν C=O); 1622 cm^{-1} (δ N-H)

² Devido à alta pureza da reação não houve necessidade de recristalização

4-METIL-BENZAMIDA

PM: 135,166 g/mol

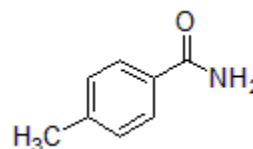
Rendimento: 49 %

Pureza (CG): 99 %

PF: 148-150 °C³ (Lit. 156-158 °C)

GC-EM: t_R : 7,87 min; m/z : 135, 119 (100 %), 91, 65

IV: 3342 cm⁻¹ (ν_{as} N-H); 3165 cm⁻¹ (ν_s N-H); 1669 cm⁻¹ (ν C=O); 1616 cm⁻¹ (δ N-H)



4-METOXI-BENZAMIDA

PM: 152,15 g/mol

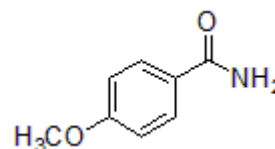
Rendimento: 67 %

Pureza (CG): 100 %

PF: 158-160 °C (Lit. 159-160 °C)

GC-EM: t_R : 8,82 min; m/z : 151, 135 (100 %), 107, 92, 77, 64, 44

IV: 3391 cm⁻¹ (ν_{as} N-H); 3169 cm⁻¹ (ν_s N-H); 1646 cm⁻¹ (ν C=O); 1618 cm⁻¹ (δ N-H)



5.3.2. Procedimento geral para síntese das aminas via degradação de Hofmann

De acordo com o estudo das condições reacionais a conversão das amidas em aminas por meio da degradação de Hofmann foi realizada utilizando o co-solvente acetonitrila, com o objetivo de facilitar a solubilização das amidas.

Desta forma, em um balão de 50 mL foi adicionada uma solução de 15 mL de hidróxido de sódio (5,5 equivalente) e 10-20 mmol da respectiva amida previamente purificada e sintetizada. Em seguida, 10 mL de acetonitrila foram adicionados ao balão no qual se observam duas fases. A solução foi mantida sob agitação magnética constante e à temperatura ambiente por 30 minutos.

A mistura foi vertida em um balão de 100 mL contendo 1/3 equivalente de TCCA em 10 mL de água a uma temperatura de 0-5 °C. A mistura permaneceu nesta temperatura sob agitação magnética constante por 1h. Após este tempo, a temperatura foi elevada para 50-60 °C por mais 2h.

³ Devido à alta pureza da reação não houve necessidade de recristalização

A solução foi filtrada para remoção de sólido em suspensão. Em seguida, para facilitar a extração, foi adicionado cloreto de sódio até não mais perceber solubilização. Foram realizadas extrações com 3x20 mL de diclorometano e o combinado foi secado com sulfato de sódio anidro. Por fim, o solvente foi evaporado em um evaporador rotatório para obtenção do produto final.

ANILINA

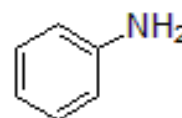
PM: 93,13 g/mol

Rendimento: 54 %

Conversão (CG): 99,9 %

GC-EM: t_R : 4,32 min; m/z : 93 (100 %), 66, 40

IV: 3432 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{ N-H}$); 3357 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{ N-H}$)

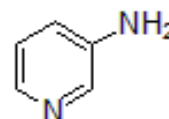


3-AMINO-PIRIDINA

PM: 94,11 g/mol

Conversão (CG): 100 %

GC-EM: t_R : 4,32 min; m/z : 94 (100 %), 67, 41



4-CLORO-ANILINA

PM: 127,57 g/mol

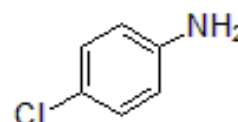
Rendimento: 78 %

Conversão (CG): 99,5 %

PF: $61-63\text{ }^{\circ}\text{C}^4$ (Lit. $67-69\text{ }^{\circ}\text{C}$)

GC-EM: t_R : 6,12 min; m/z : 127 (100 %), 100, 92, 65, 45

IV: 3471 cm^{-1} ($\nu_{\text{as}}\text{ N-H}$); 3382 cm^{-1} ($\nu_{\text{s}}\text{ N-H}$)



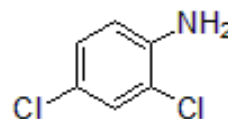
⁴ Devido à alta conversão e pureza da reação não houve necessidade de recristalização

2,4-DICLORO-ANILINA

PM: 162,01 g/mol

Rendimento: 78 %

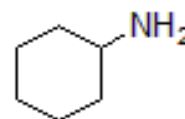
Conversão (CG): 62 %

PF: 58-59 °C⁵ (Lit. 58-59 °C)GC-EM: t_R : 6,93 min; m/z : 161 (100 %), 126, 99, 90, 63IV: 3419 cm⁻¹ (ν_{as} N-H); 3317 cm⁻¹ (ν_s N-H)

CICLO-HEXILAMINA

PM: 99,17 g/mol

Rendimento: 24 %

Conversão (CG): 96 %⁶GC-EM: t_R : 3,26 min; m/z : 99, 70, 56 (100 %), 43

NONILAMINA

PM: 143,27 g/mol

Gerou mistura de produtos

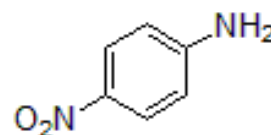
GC-EM: t_R : 5,60 min; m/z : 143, 128, 114, 100, 86, 56, 44 (100 %)

4-NITRO-ANILINA

PM: 138,12 g/mol

Rendimento: 14 %

Conversão (CG): 73 %

PF: 145-146 °C⁷ (Lit. 145-147 °C)GC-EM: t_R : 8,44 min; m/z : 138, 108, 92, 80, 65 (100 %), 52, 41IV: 3482 cm⁻¹ (ν_{as} N-H); 3361 cm⁻¹ (ν_s N-H)⁵ Devido à presença de impureza o produto foi extraído por extração ácido-base⁶ A impureza (sólida) foi removida durante evaporação do solvente de extração por filtração⁷ Sólido final recristalizado utilizando H₂O como solvente

4-METIL-ANILINA

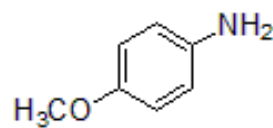
PM: 107,16 g/mol

Rendimento: 56 %

Conversão (CG): 99,9 %⁸

GC-EM: t_R : 5,14 min; m/z : 107, 106 (100 %), 77, 63, 53

IV: 3341 cm^{-1} (ν_{as} N-H); 3217 cm^{-1} (ν_s N-H)



4-METOXI-ANILINA

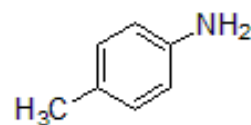
PM: 123,15 g/mol

Rendimento: 36 %

Conversão (CG): 94,5 %⁹

GC-EM: t_R : 6,22 min; m/z : 123, 108 (100 %), 80, 65, 53

IV: 3422 cm^{-1} (ν_{as} N-H); 3347 cm^{-1} (ν_s N-H)



⁸ Devido à alta conversão e pureza da reação não houve necessidade de recristalização

⁹ Devido à presença de impureza o produto foi extraído por extração ácido-base

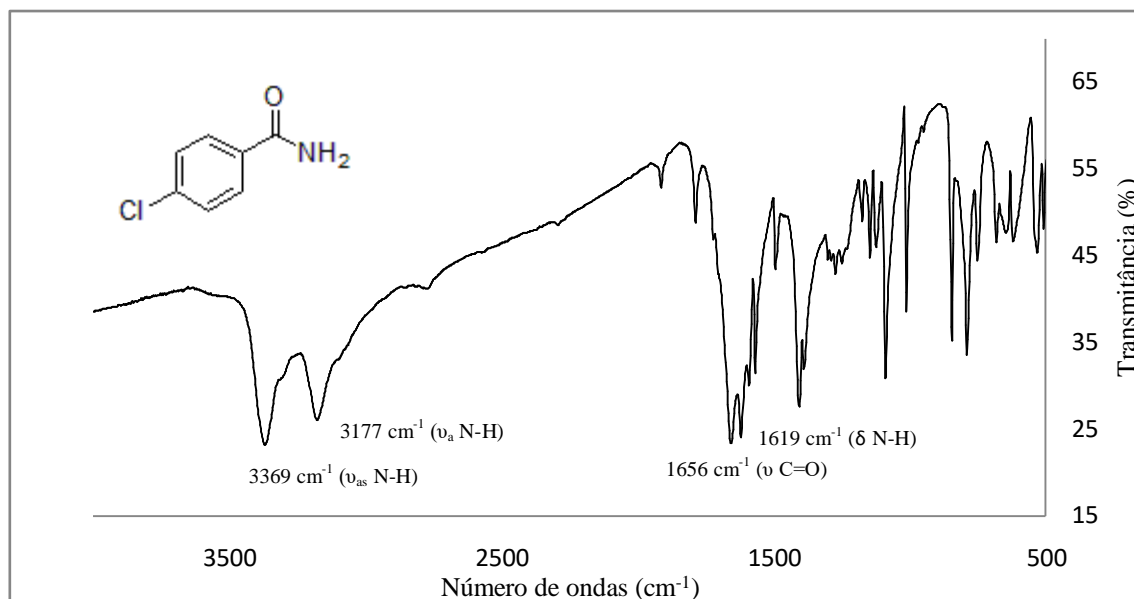
6. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. RICCI, A. **Modern Amination Methods**. 1.ed. Wiley-vch. 2000.
2. DE CAMPOS-FERRAZ, P. L.; et al. **An Overview of Amines as Nutritional Supplements to Counteract Cancer Cachexia**. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, v.31, n.2, p. 105-110, 2014.
3. SOUZA, L.; CUNHA, J. P. A.; PAVANIN, L. **Eficácia e Perda do Herbicida 2,4-d amina Aplicado com Diferentes Volumes de Calda e Pontas de Pulverização**. *Planta Daninha*, v. 29, n. spe, p. 1149-1156, 2011.
4. GUARATINI, C. C. I.; ZANONI, M. V. B. **Corantes Têxteis**. *Química Nova*, v.23, n.1, p. 71-78, 2000.
5. WANG, M. et al. **Post-combustion CO₂ Capture with Chemical Absorption: A State-of-the-art Review**. *Chemical Engineering Research and Design*. v.89, n.9, p. 1609-1624, 2011.
6. HINSBERG, O. **Ueber die Bildung von Säureestern und Säureamiden bei Gegenwart von Wasser und Alkali**. *Chemische Berichte*, v.23, n.2, p. 2962-2965, 1890.
7. GABRIEL, S. **Ueber eine Darstellungsweise primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen**. *Chemische Berichte*, v.20, n.2, p. 2224-2236, 1887.
8. HOFMANN, A. W. **The Effect of Bromine on Amides in Basic Solutions**. *Chemische Berichte*. v.14, n.2, p. 2725-2736, 1881.
9. KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**. 1.ed. Elsevier. 2005.
10. HIEGEL, G. A.; HOGENAUER, T. J.; LEWIS, J. C. **Preparation of N-chloroamides Using Trichloroisocyanuric Acid**. *Synthetic Communications*. v.35, n.15, p. 2099-2105, 2005.
11. DE MATTOS, M. C. S.; SINDRA, H. C. **Appel Reaction of Carboxylic Acids with Tribromoisocyanuric Acid/Triphenylphosphine: a Mild and Acid-Free Preparation of Esters and Amides**. *Journal of Brazilian Chemical Society*. v.27, n.6, p. 1129-1136, 2016.
12. DE MATTOS, M. C. S.; MENDONÇA, G. F.; **Uma Metodologia Simples e Eficiente para a Cloração de Compostos Aromáticos Ativados Utilizando o Ácido Tricloroisocianúrico**. *Química Nova*, v.31, n.4, p. 798-801, 2008.
13. DE MATTOS, M. C. S.; MENDONÇA, G. F.; **Green Chlorination of Organic Compounds Using Trichloroisocyanuric Acid (TCCA)**. *Current Organic Synthesis*, v.10, n.6, p. 820-836, 2013.

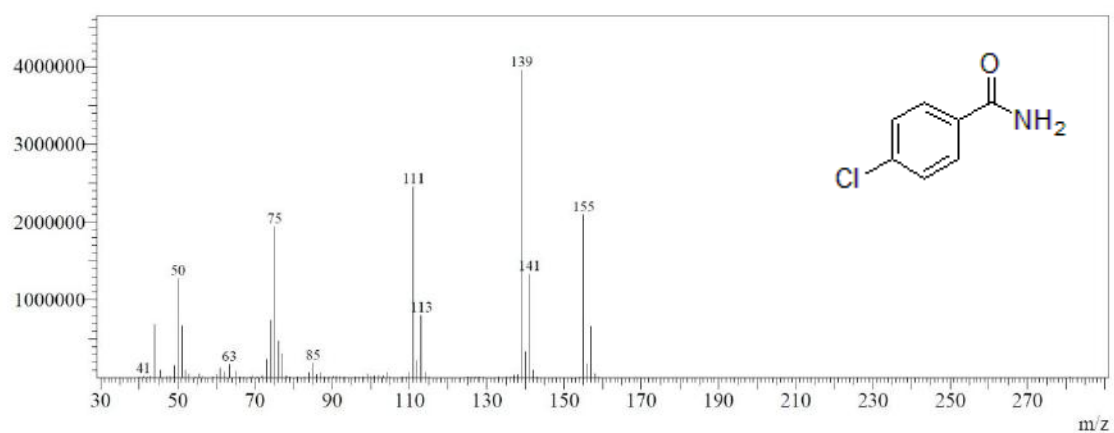
14. BLUMA, G. S.; NELSON, A. S.; DARIO, X. P. **Química Orgânica: Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação e Identificação de Compostos Orgânicos**. Ed. Guanabara. 1998.
15. VEITCH, G. E. **Magnesium Nitride as a Convenient Source of Ammonia: Preparation of Primary Amides**. *Organic Letters*. v.10, n.16, p. 3623-3625, 2008.
16. OWSTON, N. A. **Iridium-Catalyzed Conversion of Alcohols into Amides via Oximes**. *Organic Letters*. v.9, n.1, p.73-75, 2007
17. HONZL, J. **Über die Reaktion von 1,4-disubstituierten 2,5-dioxopiperazinen mit Phosphorpentachlorid**. *Collection of Czechoslovak Chemical Communication*. v.25, n.10, p.2651-2667, 1960.
18. UENO, S. **On the Oil of Hokke (pleurogrammus monopterygius, pallas), with Special Reference to the Occurrence of New Highly Unsaturated C₂₈-Fatty Acids**. *Kogyo Kagaku Zasshi*. v.11, n.10, p.643-649, 1936.
19. KIRSANOV, A. V. **Mechanism of Amidation of Carboxylic Acids with Sulfamides**. *Zhurnal Obshchei Khimii*. v.23, n.2, p. 223-229, 1953.
20. MANJULA, K. **Rapid Method of Converting Primary Amides to Nitriles and Nitriles to Primary Amides by ZnCl₂ using Microwaves under Different Reaction Conditions**. *Synthetic Communication*. v.37, n.9, p.1545-1550, 2007.
21. NISHIYAMA, K. **Reaction of Hexamethyldisilazanes with Derivatives of Cyclic and Acyclic Carboxylic Acids**. *Nippon Kagaku Kaishi*. v.5, p.457-462, 1990.
22. LIGUORI, L.; BJORSVIK, H. R. **Multijet Oscillating Disc Millireactor: A novel Approach for Continuous Flow Organic Synthesis**. *Organic Process Research and Development*, v.15, n.5, p.997-1009, 2011.
23. TAYLOR, E. C. **Pyridine-1-oxides. VI. Synthesis of Some 3-Styrylpyridine-1-oxides**. *Journal of Organic Chemistry*. v.25, n.5, p.850-852, 1960.
24. LI, Y. **Copper/oxalohydrazide/ketone Catalyzed Synthesis of Primary Arylamines via Coupling of Aryl Halides with Aqueous Ammonia in Water**. *Tetrahedron*, v.67, n.30, p.5450-5454, 2011.
25. CADOGAN, J. I. G. **New Series of Nitrene-induced Aromatic Rearrangements**. *Journal of the Chemical Society*. v.5, n.9, p.303-310, 1972.

26. KAJIGAESHI, Shoji. **Sodium Bromite: A New Reagent for the Hofmann Degradation of Amides.** *Chemistry Letters*. v.13, n.5, p.713-714, 1984.
27. FARHADI, Saeid. **Microwave-assisted Rapid and Efficient Reduction of Aromatic Nitro Compounds to Amines with Propan-2-ol over Nanosized Perovskite-type SmFeO_3 Powder as a New Recyclable Heterogeneous Catalyst.** *Journal of the Chemical Research*. v.25, n.2, p.104-108, 2011.
28. KIM, Jinho. **Ammonium Salts as an Inexpensive and Convenient Nitrogen Source in the Cu-catalyzed Amination of Aryl Halides at Room Temperature.** *Chemical Communication Cambridge*. n.26, p.3052-3054, 2008.
29. KAJIGAESHI, S.; NAKAGAWA, T. **Sodium Bromite: A New Reagent for the Hofmann Degradation of Amides.** *Chemistry Letters*. v.13, n.5, p.713-714, 1984.

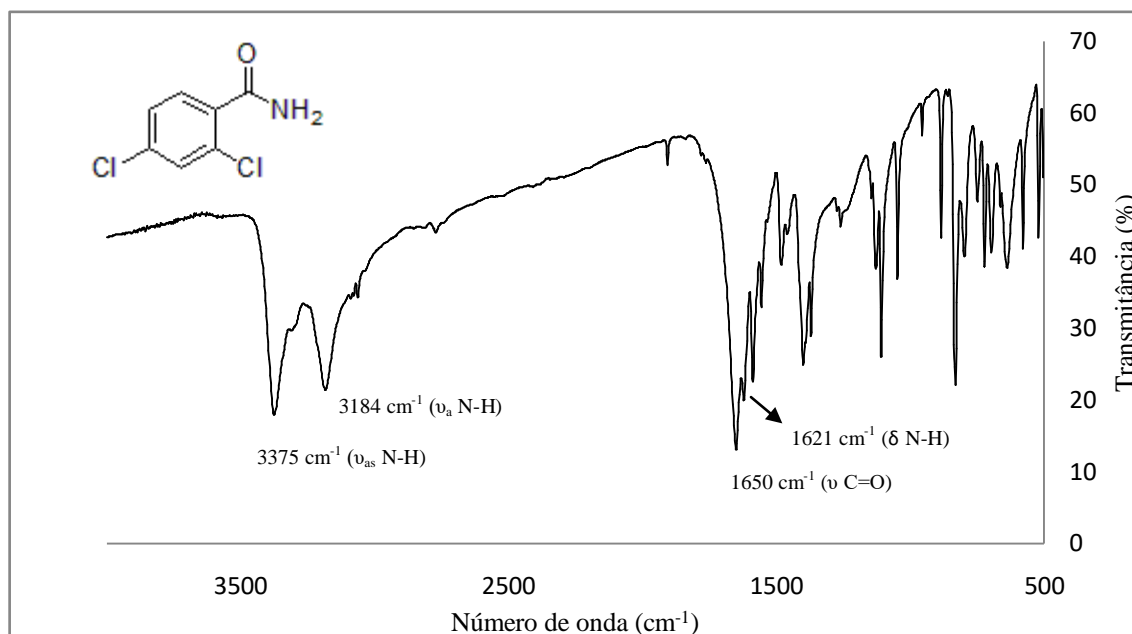
CADERNO DE ANEXOS



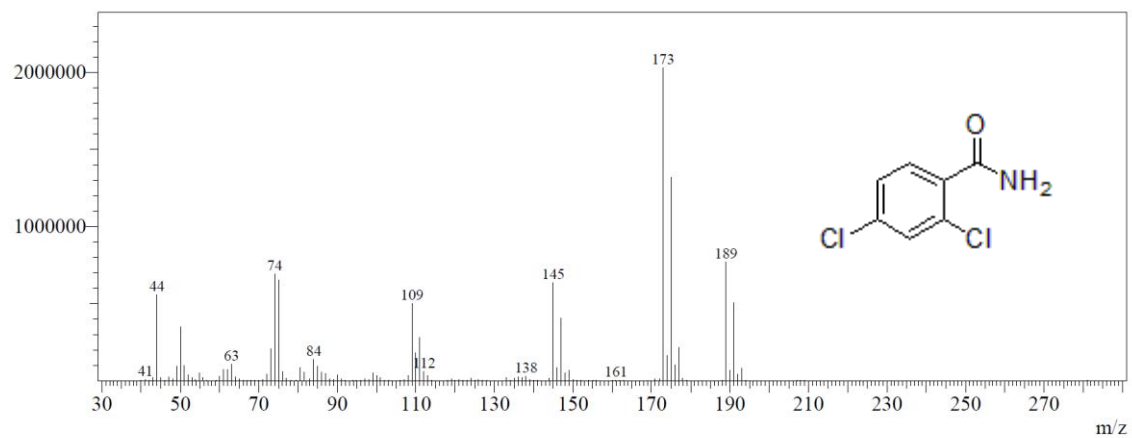
Espectro 01: Espectro de infravermelho da 4-cloro-benzamida.



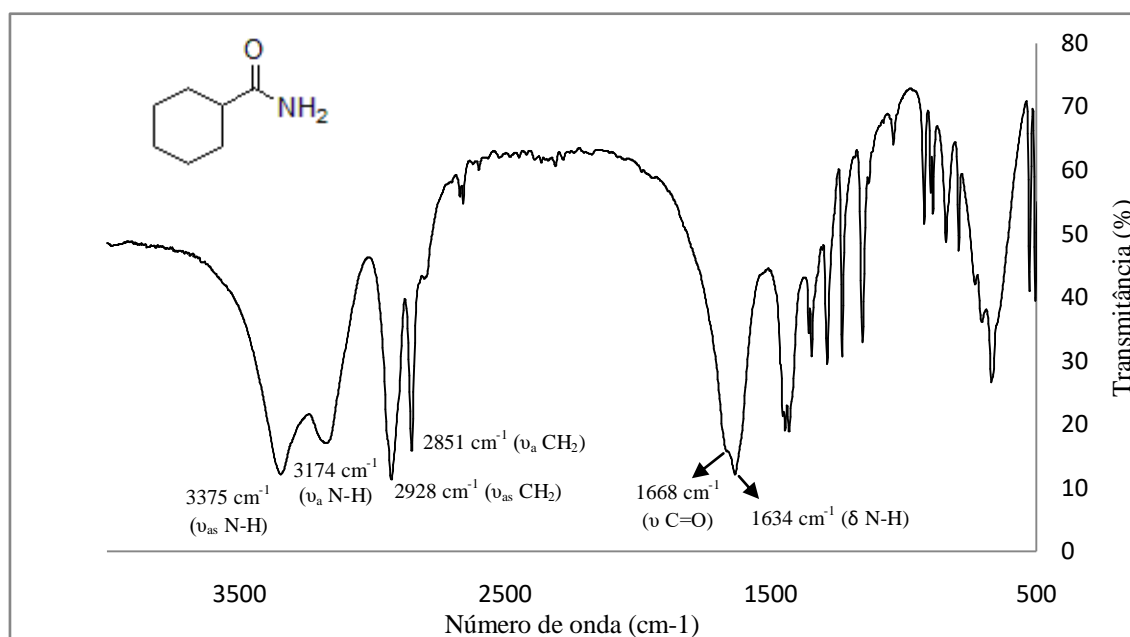
Espectro 02: Espectro de massas da 4-cloro-benzamida.



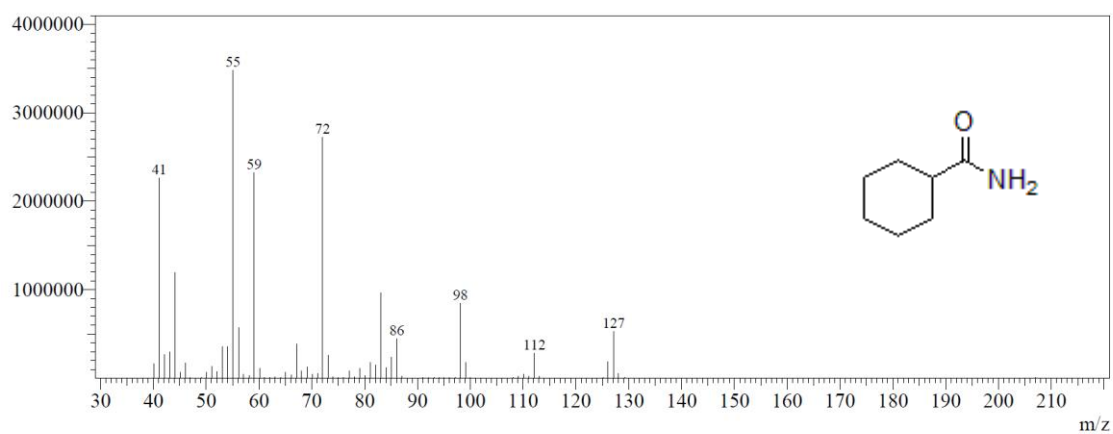
Espectro 03: Espectro de infravermelho da 2,4-dicloro-benzamida.



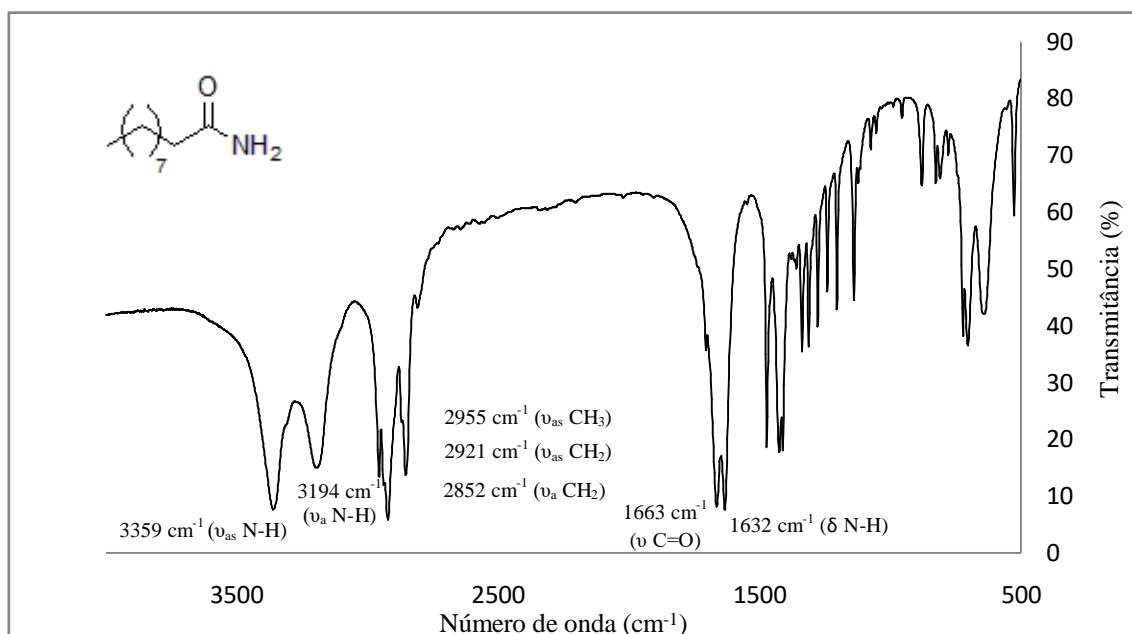
Espectro 04: Espectro de massas da 2,4-dicloro-benzamida.



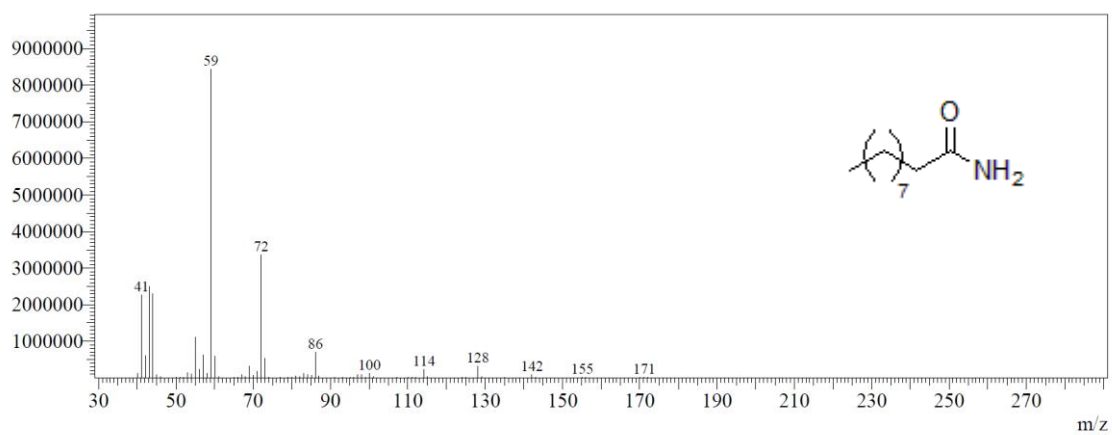
Espectro 05: Espectro de infravermelho da ciclohexanocarboxamida.



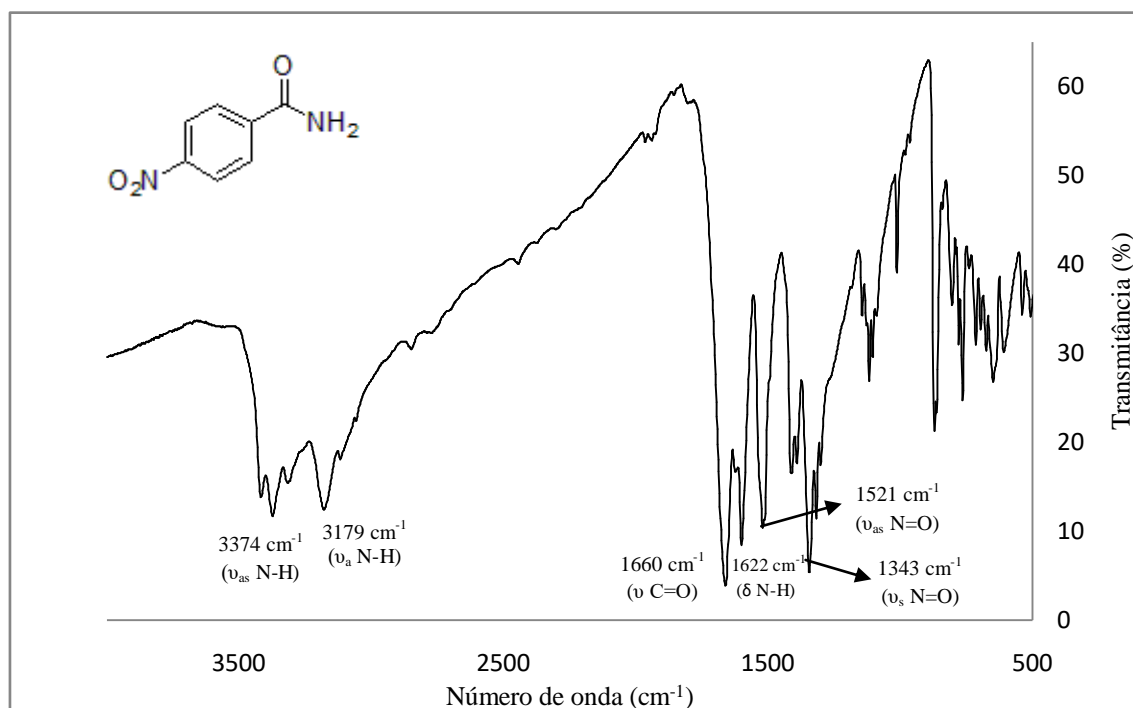
Espectro 06: Espectro de massas da ciclohexanocarboxamida.



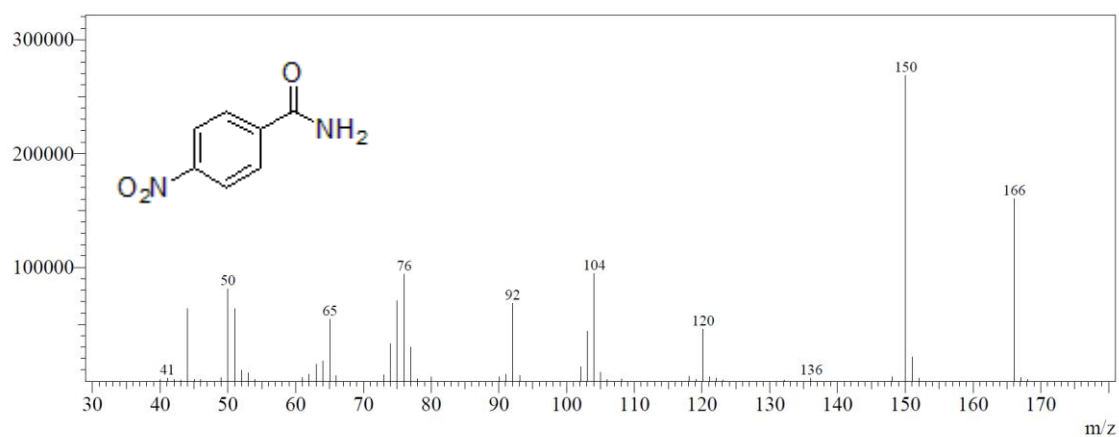
Espectro 07: Espectro de infravermelho da decanamida.



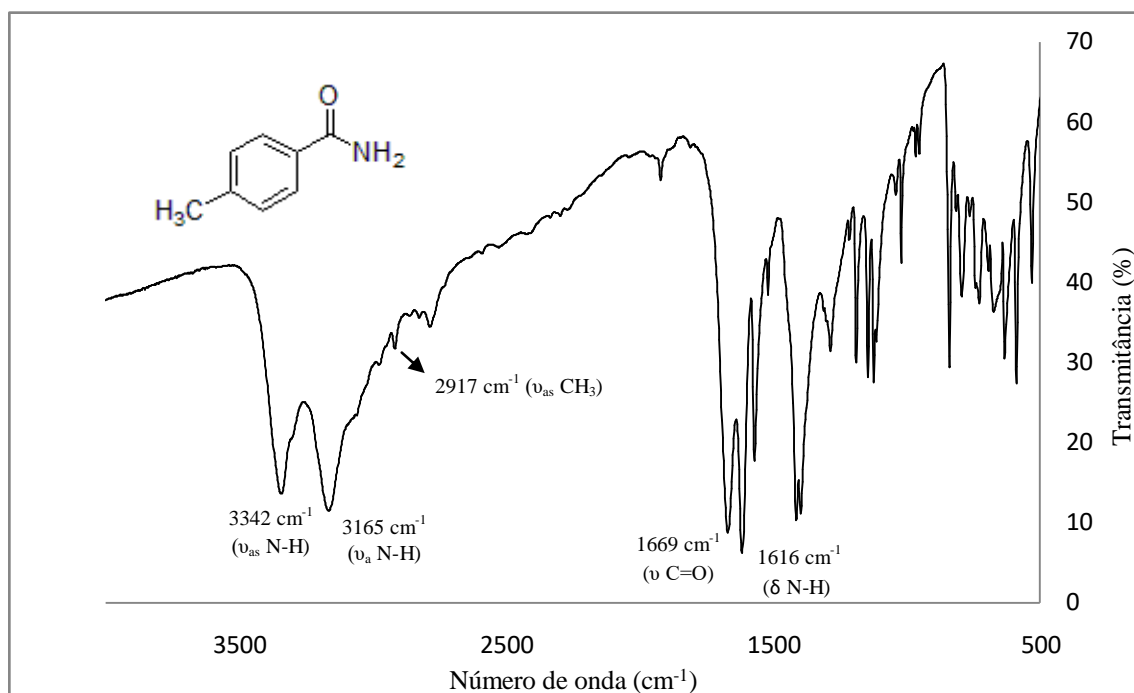
Espectro 08: Espectro de massas da decanamida.



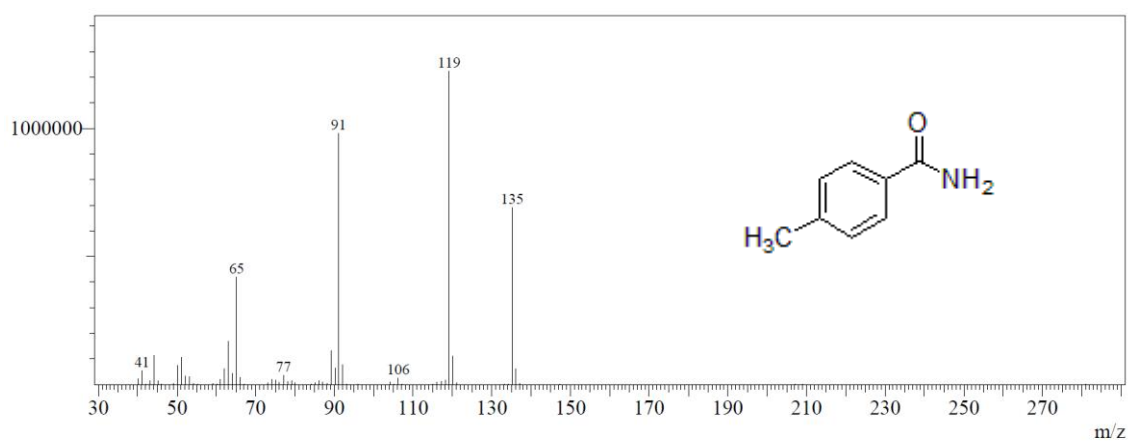
Espectro 09: Espectro de infravermelho da 4-nitro-benzamida.



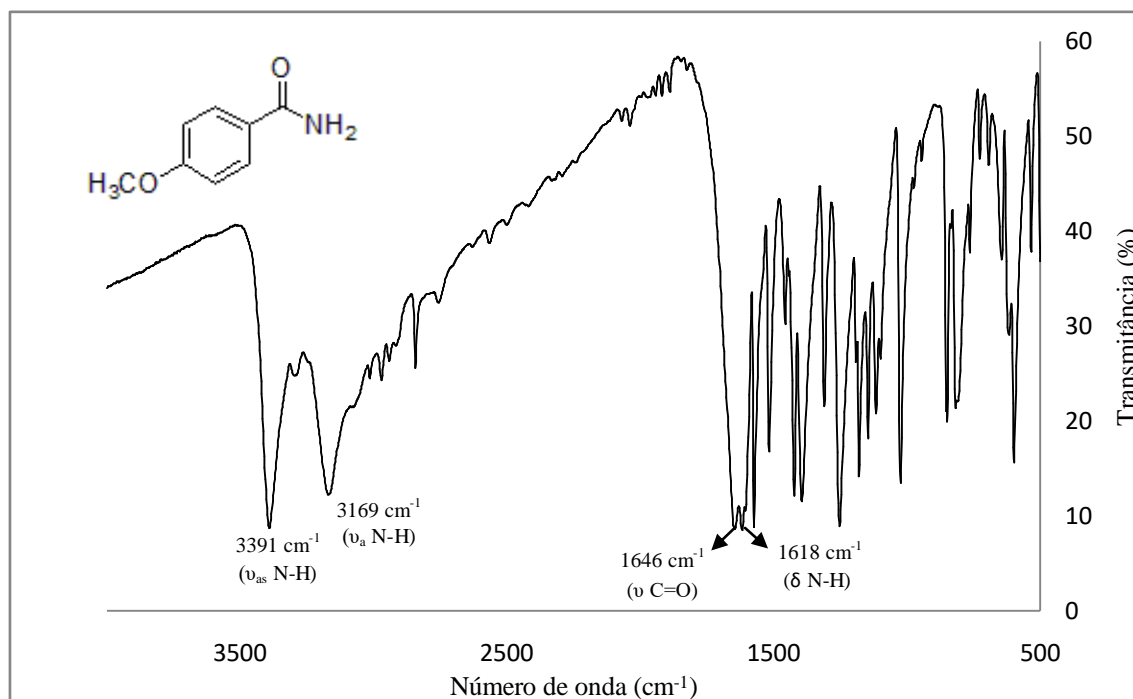
Espectro 10: Espectro de massas da 4-nitro-benzamida.



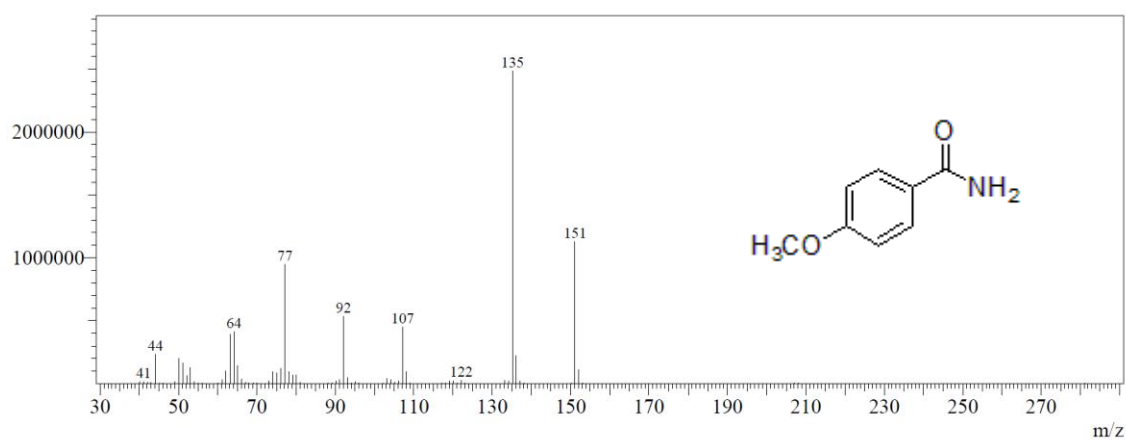
Espectro 11: Espectro de infravermelho da 4-metil-benzamida.



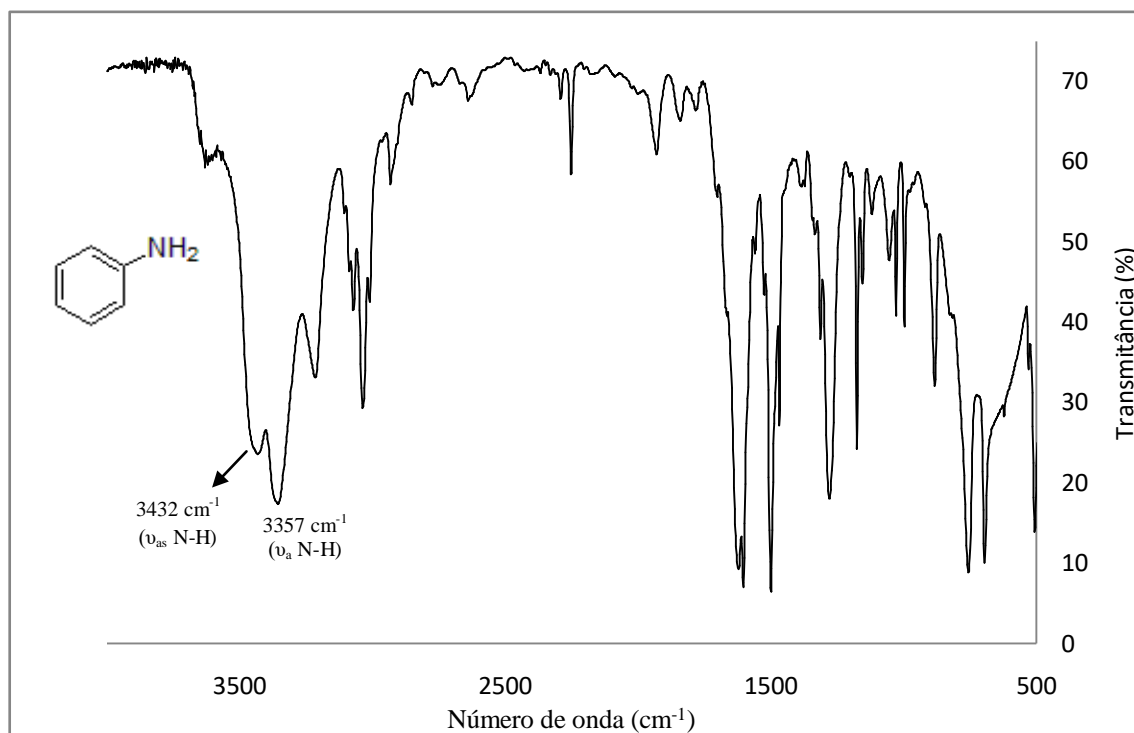
Espectro 12: Espectro de massas da 4-metil-benzamida.



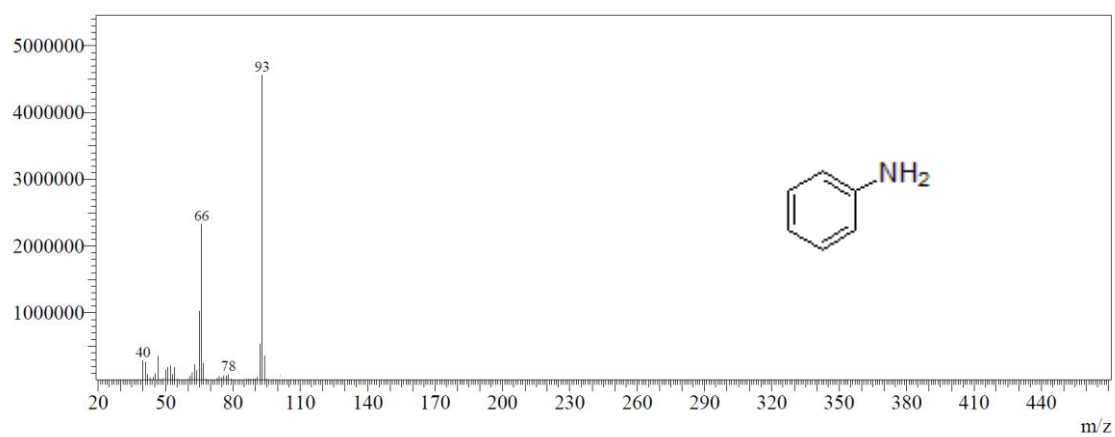
Espectro 13: Espectro de infravermelho da 4-metoxi-benzamida.



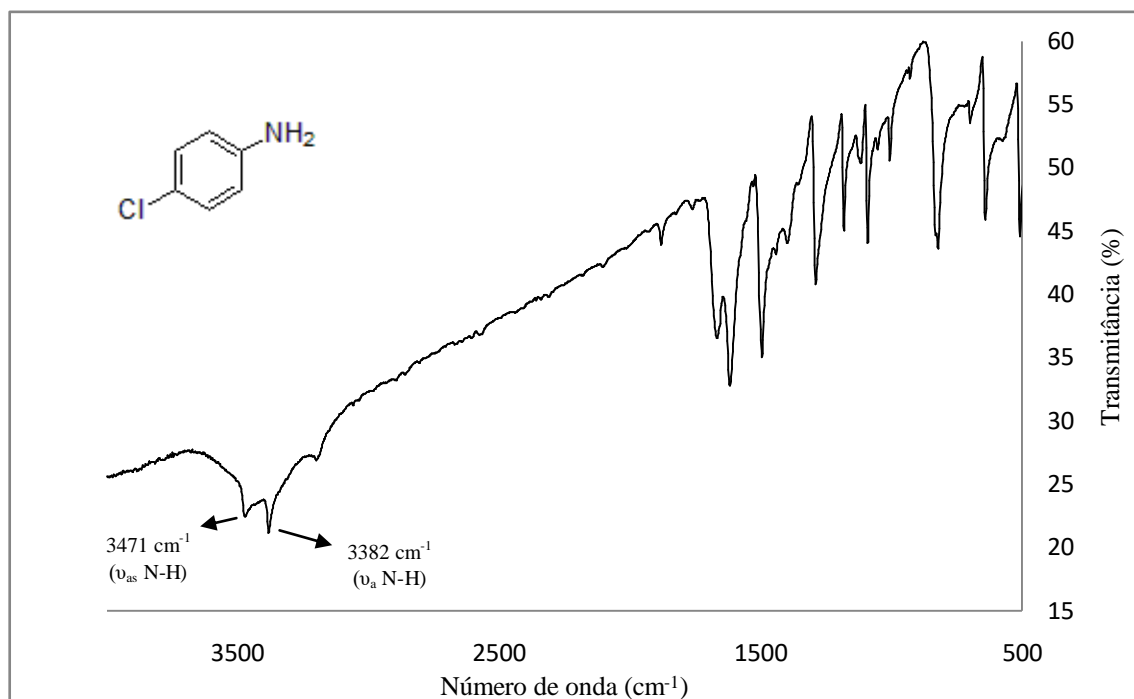
Espectro 14: Espectro de massas da 4-metoxi-benzamida.



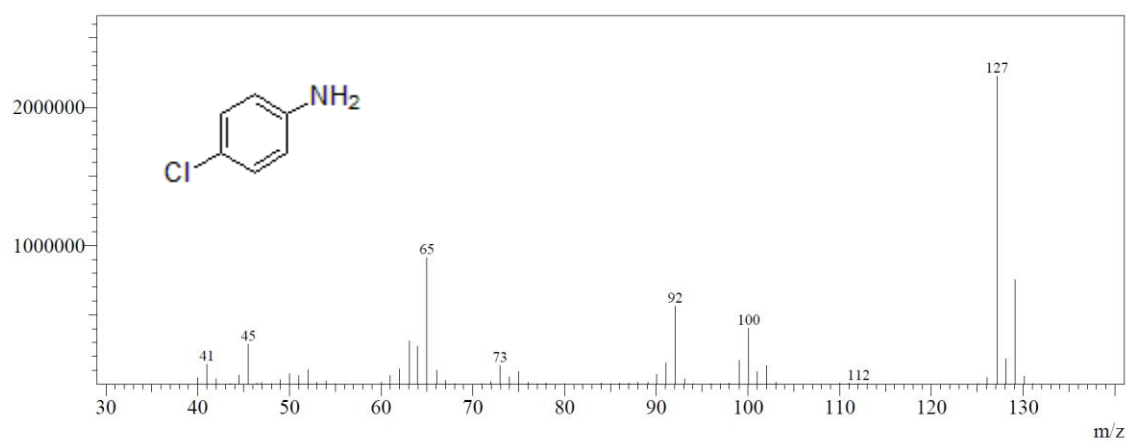
Espectro 15: Espectro de infravermelho da anilina.



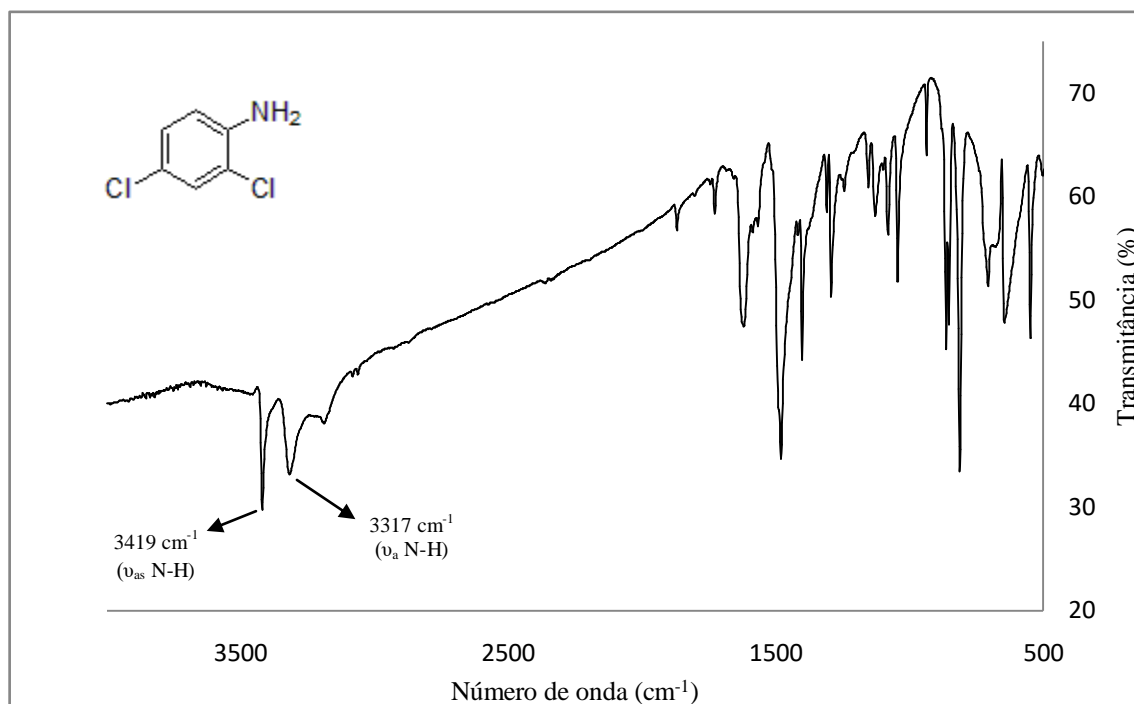
Espectro 16: Espectro de massas da anilina.



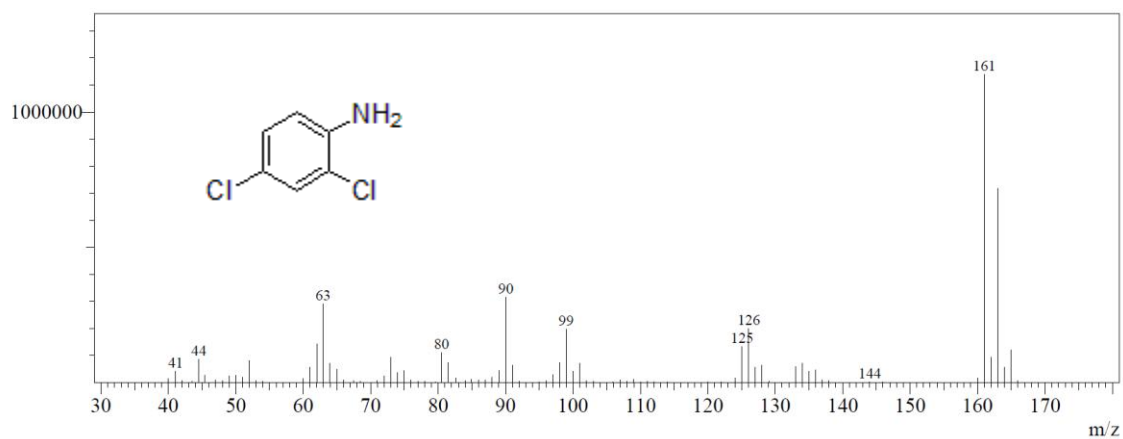
Espectro 17: Espectro de infravermelho da 4-cloro-anilina.



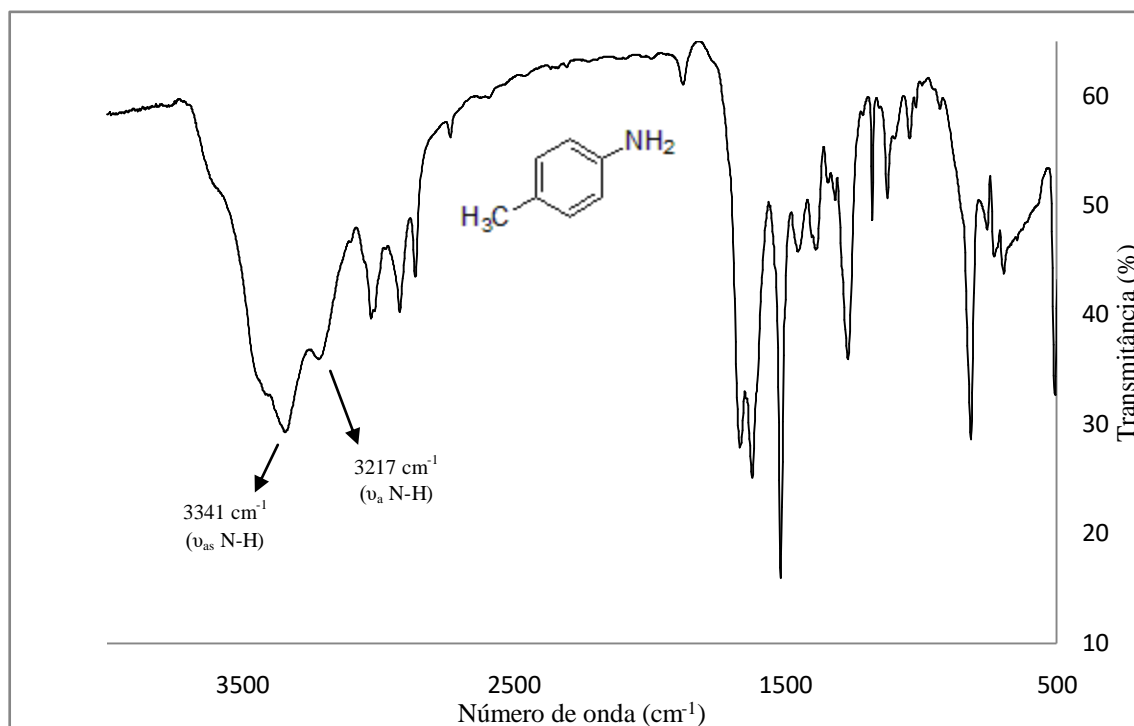
Espectro 18: Espectro de massas da 4-cloro-anilina.



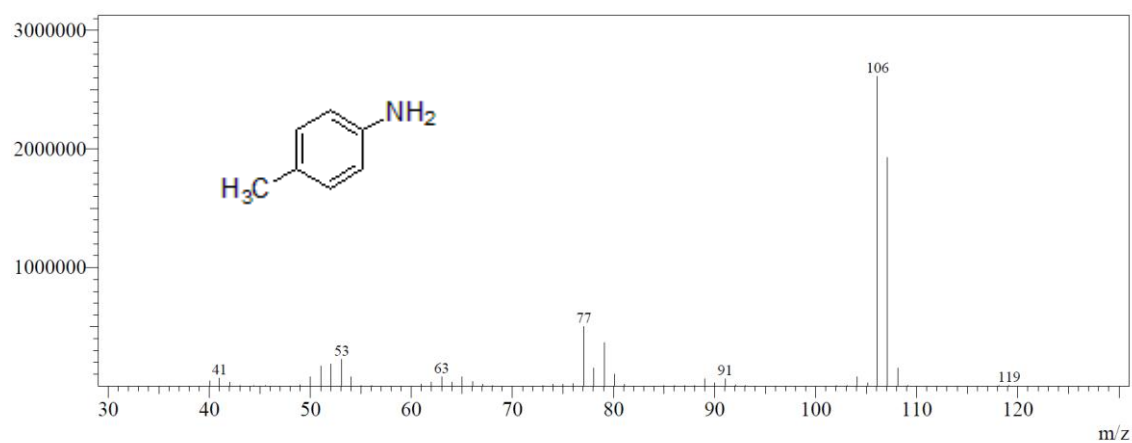
Espectro 19: Espectro de infravermelho da 2,4-dicloro-anilina.



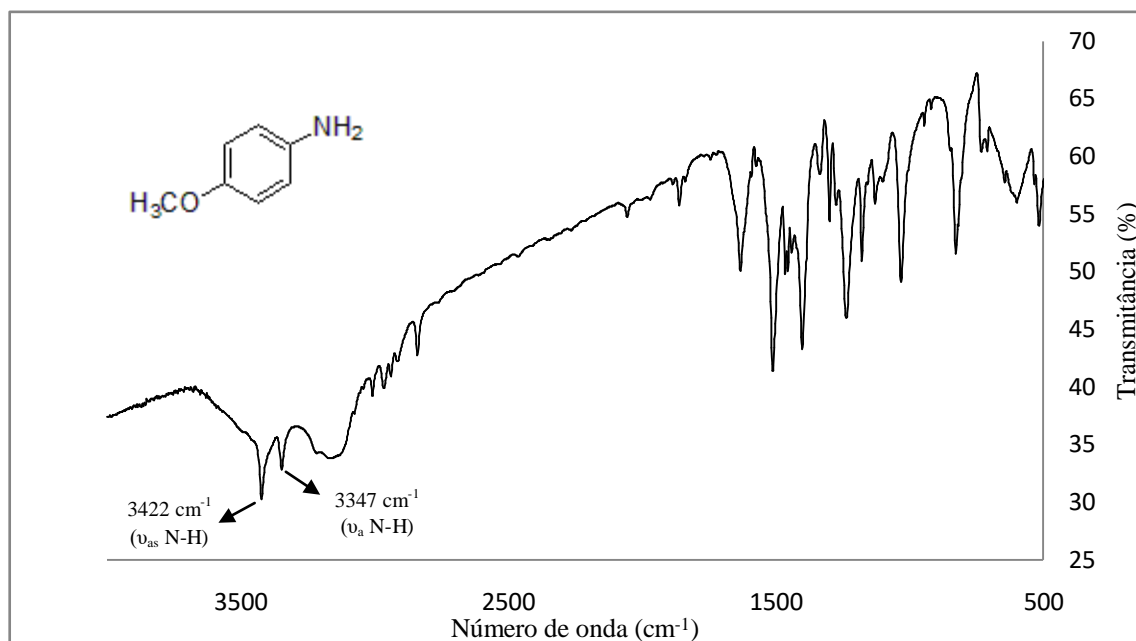
Espectro 20: Espectro de massas da 2,4-dicloro-anilina.



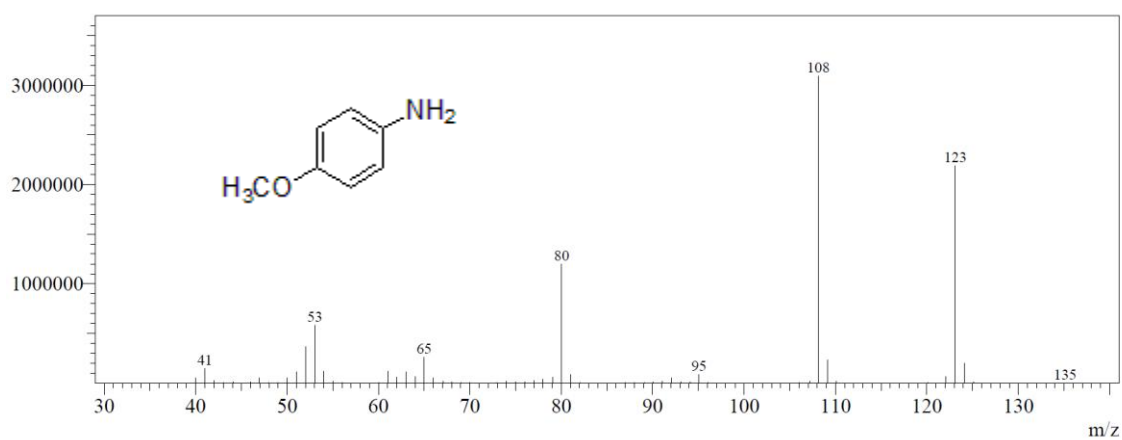
Espectro 21: Espectro de infravermelho da 4-metil-anilina.



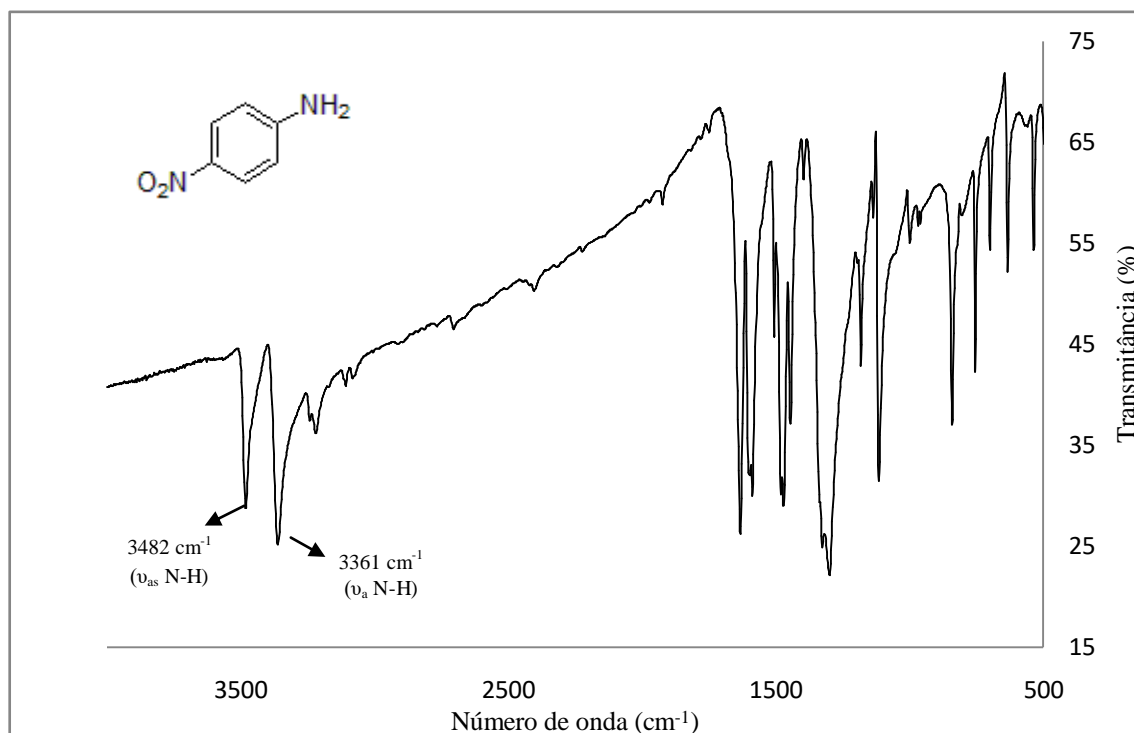
Espectro 22: Espectro de massas da 4-metil-anilina.



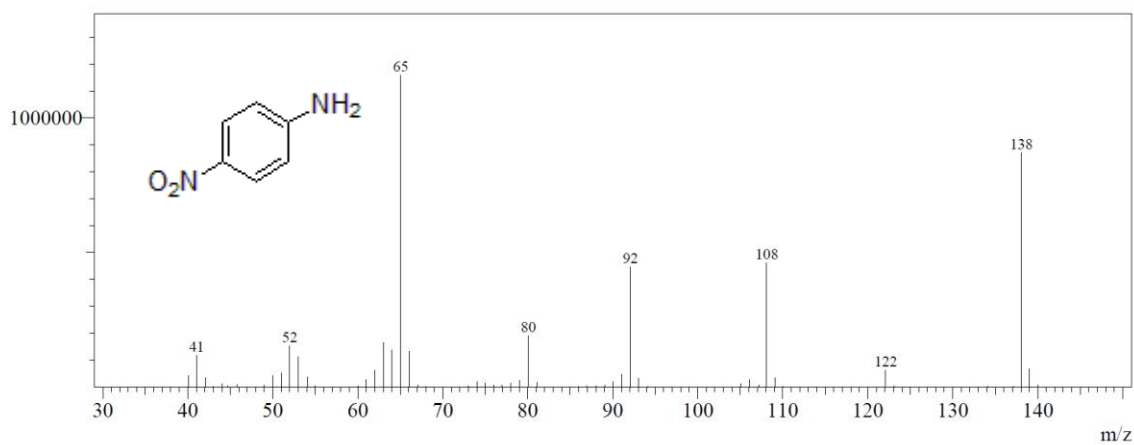
Espectro 23: Espectro de infravermelho da 4-metoxi-anilina.



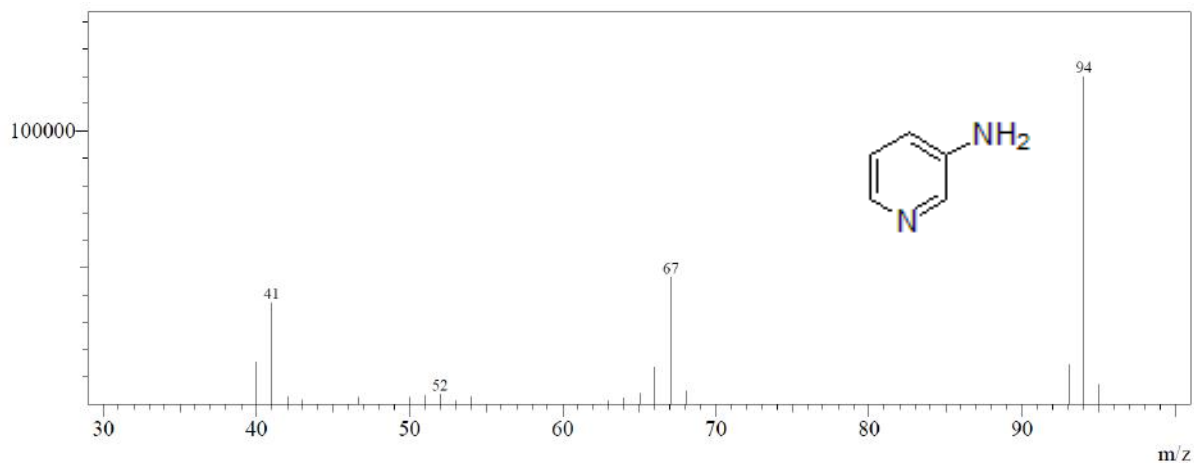
Espectro 24: Espectro de massas da 4-metoxi-anilina.



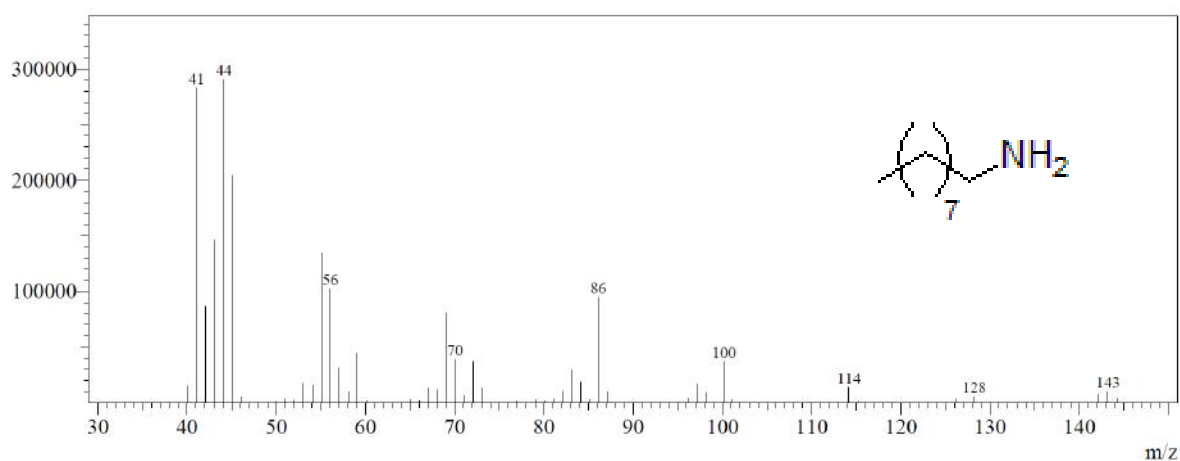
Espectro 25: Espectro de infravermelho da 4-nitro-anilina.



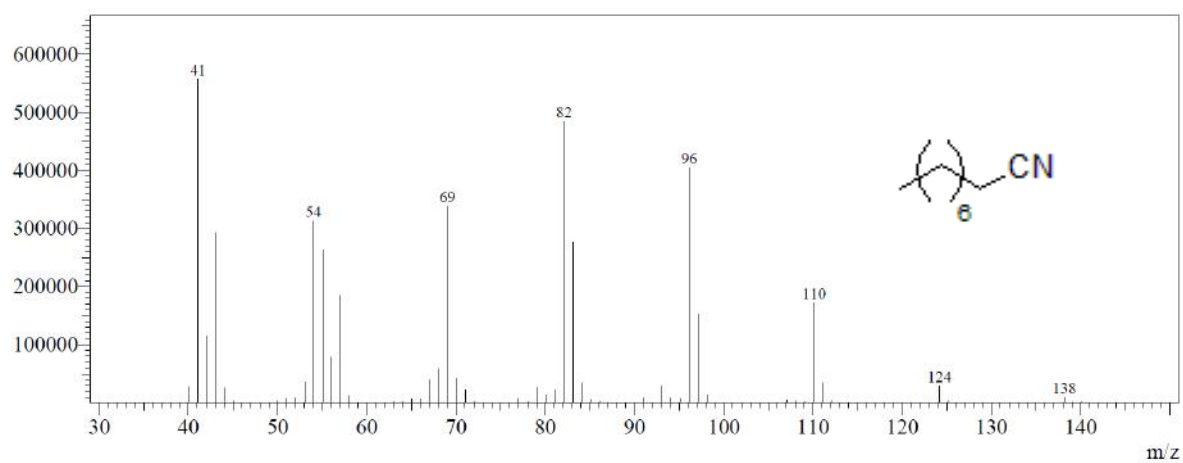
Espectro 26: Espectro de massas da 4-nitro-anilina.



Espectro 27: Espectro de massas da 3-amino-piridina.



Espectro 28: Espectro de massas da nonilamina.



Espectro 29: Espectro de massas da nonanonitrila.